

Terapia infectiei

M. BALS,

EDITURA MEDICALĂ

M. BALŞ

Membru titular al Academiei de Științe Medicale
Laureat al Premiului de Stat clasa I
Director al Clinicii a II-a de boli infecțioase
Spitalul de boli infecțioase „Colentina”

Terapia infecției

Îndrumător elementar pentru practica tratamentului antiinfeccios
în prescrierea și conducerea medicației antimicrobiene



EDITURA MEDICALĂ — BUCUREŞTI 1972

S. Popescu

Prefață

Problema infecțiilor și a tratamentului lor este mereu actuală și în continuă evoluție. Cu toate progresele înregistrate prin măsurile igienice și antiepidemice, cu toate succesele imunizărilor active și pasive și cu toate rezultatele chimio- și antibioticoterapiei, totuși aproximativ un sfert din totalul bolnavilor suferinzi de diferite afecțiuni medico-chirurgicale (și a tuturor specialităților medico-chirurgicale) suferă de o infecție.

În ultimul deceniu, patologia infecțioasă a suferit însemnante transformări, infecțiile nespecifice s-au înmulțit, ecologia microbiană s-a schimbat, iar numărul antibioticelor și al chimioterapicelor s-a mărit de 4—5 ori.

Se administrează antibiotice (uneori nejustificat și în mod abuziv) la aproape trei sferturi din totalul bolnavilor, indiferent de ce suferă, și sunt tratați antiinfecțios în mod rațional numai o parte dintre bolnavii care suferă de infecții.

Din aceste motive, am crezut util să prezint principalele elemente ale terapiei antiinfecțioase, cu speranța că ar putea fi utile multor medici practicieni și tuturor acelora care, în mod direct sau indirect trebuie să se preocupe de diagnosticul și tratamentul infecțiilor.

Lucrarea de față este o selecție a cîtorva noțiuni elementare, pe care le consider mai utile în tratamentul infecțiilor.

Sper ca lucrarea să poată fi utilă medicilor în tratamentul infecțiilor și ca ei să aibă cel puțin curiozitatea și răbdarea să citească primele 15 pagini, să mediteze asupra tabloului sinoptic de la pagina 179, să urmărească tabla de materii și să consulte restul la nevoie.

AUTORUL

București, noiembrie 1971

Tabla de materii

Prefață

1. Partea teoretică

1.1. Introducere	5
1.1.1. Patologia actuală	11
1.1.2. Terapia antimicrobiană	11
1.2. Generalități privind tratamentul infecțiilor	12
1.3. Explicarea termenilor mai des utilizați în chimio- și antibioticoterapie	13
1.3.1. Macroorganism. Bolnavul și boala	15
1.3.2. Agentul patogen	15
1.3.3. Medicamentul (chimioterapic, antibiotic)	16
1.3.4. Relații între nivelurile de antibiotic și sensibilitatea germenului	21
	25

Bibliografie

2. Partea practică. informativă

2.1. Etapa informativă de la bolnav	28
2.1.1. De la semne și simptome, la sindroame și la afecțiune sau boală	30
2.1.2. De la produsele patologice către agentul patogen (diagnosticul etiologic al infecției)	30
2.1.2.1. Reguli generale de conduită	33
2.1.2.2. Lista principalelor produse patologice	33
2.1.3. De la agentul patogen la sensibilitatea lui la antibiotice. Investigații speciale de laborator	37
2.1.4. Cercetarea stării de alergie la medicamente	48
	52

Bibliografie

2.2. Etapa informativă din literatură	54
2.2.1. Metodele majore de tratament	55
2.2.1.1. Repausul și regimul igieno-dietetetic	56
2.2.1.2. Tratamentul funcțiilor organice deficitare	56
2.2.1.3. Asanarea focarului infecțios	57

	Paz.
2.2.1.4. Tratamentul antimicrobian (substanțe antimicrobiene)	61
2.2.1.5. Tratamente adjuvante și corticoterapia	64
2.2.2. Particularitățile unor terapii antiinfețioase	67
2.2.3. Tratamentele clasice ale principalelor infecții	72
 Bibliografie	 167
3. Partea practică-operativă (terapeutică)	176
3.1. Alegerea metodelor de tratament	176
3.1.1. Evaluarea cazului	176
3.1.2. Alegerea atitudinii terapeutice	177
3.2. Prescrierea tratamentului rațional și exemplificări	180
3.3. Prescrierea tratamentului științific cu antibiotice	183
3.3.1. Observații generale	183
3.3.2. Alegerea antibioticului (sau antibioticelor)	184
3.3.3. Monoterapia și tratamentele asociate, cu mai multe antibiotice	185
3.3.4. Scheme de tratament	188
3.3.5. Doza de administrat	188
3.3.6. Ritmul administrărilor	191
3.3.7. Calea de administrare	192
3.3.8. Relațiile între doză, cale, ritm și nivelurile de antibiotic	194
3.3.9. Durata tratamentului	196
3.4. Urmărirea bolnavului	196
3.5. Supravegherea și adaptarea tratamentului	198
3.6. Cauze de insucces	198
3.7. Motive de întrerupere a tratamentului	201
3.8. Consecințele antibioticoterapiei	202
 Bibliografie	 203
4. Partea tehnică	206
4.1. Date privitoare la antibiotice și chimioterapice	206
4.1.1. Clasificare	206
4.1.2. Familia mare a sulfamidelor și „rudele“ lor	209
4.1.3. Familia mare a penicilinelor și a cefalosporinelor	218
4.1.4. Familia mare a oligozaharidelor, aminoglicozidelor și „rudele“ lor, antibiotice polipeptidice ciclice	230
4.1.5. Familia macrolidelor, a falselor macrolide (lincomicine ; sinergistinele, tip pristinamicina și rifamicinele) și novobiocina	232
4.1.6. Familia tetraciclinelor	245
4.1.7. Familia cloramfenicolului	253
4.1.8. Familia nitrofuranelor	258
4.1.9. Grupa antibioticelor antistafilococice	259
4.1.10. Grupa antibioticelor de uz local	263
4.1.10.1. Antibiotice și chimioterapice folosite pentru acțiunea lor în tubul digestiv	267

TABLA DE MATERII

	9
	Pag.
4.1.10.2. Antibiotice și chimioterapice de aplicare pe tegumente, mucoase, seroase, plăgi etc.	267
4.1.10.3. Antibiotice și chimioterapice de aplicație locală în ochi	267
4.1.10.4. Antibiotice și chimioterapice care pot fi aplicate în spațiul subarahnoidal sau intracisternal	269
4.1.11. Grupa antibioticelor și chimioterapicelor utile în infecții urinare	269
4.1.12. Grupa substanțelor antituberculoase	273
4.1.13. Grupa substanțelor antifungice .	273
4.1.14. Grupa substanțelor antivirale	283
4.1.15. Grupa substanțelor antiparazitare, utilizate în boli produse de protozoare	287
 Bibliografie	 288
4.2. Tehnici speciale de laborator necesare antibioticoterapiei	291
4.2.1. Antibiograma	292
4.2.1.1. Metoda difuzimetrică clasică	294
4.2.1.2. Varianta difuzimetrică rapidă cu indicator redoxo	305
4.2.1.3. Aprecierea efectului bactericid	306
4.2.1.4. Asocieri de antibiotice	307
4.2.1.5. Modul de apreciere a rezultatelor. Curbe de concordanță	308
4.2.1.6. Critica metodei difuzimetrice radiare	313
4.2.1.7. Metoda gradientelor de antibiotic	313
4.2.1.8. Buletinul pentru antibiogramă	314
4.2.2. Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB)	315
4.2.3. Determinarea nivelului de antibiotic și a nivelurilor antimicrobiene (NEI și NEB)	318
4.2.3.1. Practica determinării nivelurilor antimicrobiene	323
4.2.3.2. Metoda diluțiilor	324
4.2.3.3. Metoda difuzimetrică	326
4.2.3.4. Atitudinea practică minimală	332
 Bibliografie	 335
 Anexe	
I. Curbe de concordanță între diametrul zonelor de inhibiție și CMI pentru:	
— Trusa de uz curent (partea I-a și a II-a)	341
— Trusa suplimentară pentru infecții urinare	345
— Trusa suplimentară pentru infecții stafilococice	347
II. Germenii de referință pentru aprecierea calității microcomprimatelor și a mediilor de cultură	348
III. Germenii indicați pentru titrarea antibioticelor	350
Solvenți pentru soluții-mamă de antibiotice.	350
Corespondența între diametrul zonei de inhibiție și nivelul de antibiotic	350
Niveluri de alarmă (periculoase).	350
 Index	 351

1. Partea teoretică

1. 1. Introducere

Lucrarea de față nu înlocuiește nici cunoștințele de specialitate medico-chirurgicală, nici textele clasice de chimioterapie și nici chiar prospectele care întovărășesc ambalajele de medicamente.

Sper totuși ca lucrarea să servească uneori medicilor, pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice obținute la bolnavi, indiferent de specialitatea lor medico-chirurgicală.

1.1.1. Patologia actuală

Patologia actuală pe lingă boli degenerative, proliferative și traumatisme, este dominată și de *noua patologie infecțioasă* (cu implicațiile ei imunopatologice), a cărei extindere, etiologie și aspect clinic este în continuu și rapidă evoluție. Orice medic poate astăzi să fie chemat să facă față unui proces infectios. Dezvoltarea antibioticoterapiei, indicațiile ei mereu largite și uzul ei mereu extins la toate ramurile medicinei sunt o dovedă și o consecință a celor afirmate mai sus.

Modificările continue și profunde ale mediului fizic, chimic și biologic din lumea înconjurătoare, precum și felul actual de trai în societate, determină o profundă schimbare în patologia infecțioasă.

Acțiunile igienico-sanitare, imunizările active și utilizarea substanțelor antimicrobiene au determinat scăderea substanțială a unor infecții. Dar tot felul actual de trai în societate, cu aspecte de suprapopulație, cu trafic foarte dezvoltat și rapid, cu suprasolicitări fizice, biologice și mai ales psihice, cu uzul și abuzul substanțelor chimice de sinteză, a pesticidelor, a substanțelor antimicrobiene, a medicației analgetice, sedative, tranchilizante și antiinflamatorii, modifică radical receptivitatea omului modern și tulbură profund echilibrul biologic, care tindea să se stabilească în decursul mileniilor.

Toate acestea explică dezechilibrul actual și dinamica actuală a patologiei infecțioase, care deși înregistrează o scădere a multor boli infecțioase specifice, marchează totuși o creștere a numărului total de infecții și o schimbare în aspectul clinic al lor.

În unitățile sanitare, apariția infecțiilor poate fi mijlocită sau este foarte mult favorizată printr-o serie de manopere medico-chirurgicale (oxigenoterapie, sondaje, cateterisme, intubații, transfuzii, epurări extracorporeale și foarte multe altele), uneori prin suprasolicitare și chiar prin aglomerare (inclusiv sălile de operație și mai ales de reanimare etc.), precum și prin tratamente imunosupresive.

Patologia infecțioasă actuală este dominată, nu atât de infecții specifice (deseori imunizante și mai ușor de controlat), ci mai ales de infecțiile nespecifice, cu germeni de largă răspândire în natură, de multe ori saprofici ai omului, dar care sunt potențial sau condiționat patogeni. Deseori, bolnavii se infectează cu proprii lor germeni, creând o nouă epidemiologie, nu a celor trei verigi clasice (izvor de infecție, cale de transmisie, masă receptivă), ci a cauzelor care determină, pe de o parte, schimbarea virulenței germenilor și, pe de altă parte, scăderea rezistenței organismului. Contagiunea interumană se face relativ mai rar cu germenii specifici ai unei anumite boli și foarte des cu germenii potențial patogeni, rezistenți la antibiotice. Viteza foarte mare de multiplicare a microorganismelor explică apariția relativ frecventă a transformărilor mutaționale ale acestora, contribuind și pe această cale la continua dinamică a patologiei infecțioase.

Mijloacele moderne de diagnostic și tratament au îmbogățit cunoștințele mai vechi, fără însă să le înlocuiască decât în mică măsură; din această cauză, diagnosticul și tratamentul *actual* trebuie să cuprindă tot ce este util, fie vechi, fie nou.

1.1.2 Terapia antimicrobiană

Terapia antimicrobiană (chimioterapia și antibioticoterapia) s-a dezvoltat considerabil, devenind o adevărată specialitate, derivată, a terapiei medicamentoase. Cu tot aportul considerabil, pe care îl aduce antibioticoterapia în lupta împotriva infecțiilor, nu trebuie considerat, aşa cum din nefericire o fac prea mulți, că orice stare febrilă este datorită unei infecții și că orice infecție trebuie să se trateze totdeauna și numai cu antibiotice!

Creșterea nemaiîntîlnită și într-un ritm mereu accelerat a cunoștințelor omului în general și în special în domeniul medical, au drept urmare directă trei aspecte care trebuie să domină învățământul și prac-

tica medicală : a) necesitatea de *a învăța toată viața*, cu reîmprospătarea continuă a noțiunilor acumulate ; b) necesitatea de *specializare* (îngustarea cimpului de investigație, pentru a putea ajunge la limita cunoștințelor actuale) ; c) necesitatea de *colaborare* între diversele specialități, deoarece bolnavul este un tot, care nu poate fi despărțit artificial, nici din punct de vedere fiziologic și nici patologic.

În cele ce urmează vom încerca să urmărim, etapă cu etapă, acțiunea medicului practician în încercările sale de a diagnostica și trata infecțiile.

1.2. Generalități privind tratamentul infecțiilor

(Noțiuni elementare și explicarea termenilor mai des utilizați)

În expunerile următoare se pleacă de la premisa că medicul, care își ia răspunderea unui tratament antiinfectios (mai ales în cazurile mai grave), are sau urmărește să aibă următoarele 6 calități :

- a) este conștiincios, corect și posedă un minimum de manualitate ;
- b) posedă și aplică în practică tehnica corectă a examenului complet al bolnavului, are experiența unei anchete epidemiologice (în sensul cel mai larg al cuvântului) și a unei anamneze bine condusă ;
- c) cunoaște bine semiologia medicală ;
- d) cunoaște (folosește la nevoie și practică) colaborarea eficace între specialitățile medicale, chirurgicale, de investigații clinice, paraclinice și de laborator ;
- e) posedă cunoștințele necesare aplicării tratamentelor medico-chirurgicale nespecifice și de asanare a focarelor infecțioase (sau recurge la colaborări eficace în aceste direcții) ;
- f) posedă sau este dornic să-și însușească cunoștințele elementare de chimio- și antibioticoterapie antiinfectioasă.

Imensa majoritate a erorilor de diagnostic evitabile se datorează neglijării primelor 4 puncte și imensa majoritate a erorilor de tratament se datorează neglijării ultimelor 2 puncte.



Terapia antiinfectioasă trebuie să se bazeze pe cîteva noțiuni elementare care sunt indispensabile și anume :

- a) *diagnosticul corect și complet al bolii și cunoașterea agentului patogen* trebuie să constituie prima și principala preocupare a medicului. Orice produs susceptibil de a conține agentul patogen, trebuie neapărat examinat macroscopic, microscopic (citologic, parazitologic și bacteriologic) și, eventual, cultural și biochimic. Este necesar să se depis-

teze agentul patogen în cauză (prin date epidemiologice, clinice și de laborator) și să se aprecieze sensibilitatea lui la antibiotice (prin date din literatură și prin metode de laborator). Antibiograma este întotdeauna utilă și deseori este indispensabilă; ea trebuie întotdeauna practicată în infecții cu *stafilococ*, cu *bacili gramnegativi* (cu foarte rare excepții), precum și cu *bacili tuberculoși*.

b) Multe infecții se vindecă spontan (sau chiar cu o terapie inadecvată!).

Multe infecții locale se vindecă cu (sau numai prin) *aplicarea judecătoasă a unei asanări* (chirurgicale sau medico-chirurgicale) a focarelor infecțioase.

Multe infecții specifice, de etiologie recunoscută, se vindecă prin *aplicarea de rutină a unor tratamente devenite clasice*, care și-au făcut dovada eficacității lor.

c) Tratamentul multor alte infecții cere însă acțiuni complexe și deseori o *colaborare reală, eficace și judecătoasă* între medicul tratant, pe de o parte, și medicul specialist (în funcție de felul bolii și al localizărilor mcrbide: deseori medic specialist în asanarea chirurgicală sau medico-chirurgicală a focarelor infecțioase), medicul de laborator clinic (patologist) și medicul specialist în infecții și chimio- și antibioticoterapie, pe de altă parte.

d) Terapia antiinfecțioasă se bazează pe *tratamentul nespecific* al bolnavului și al tuturor tulburărilor care s-au produs în cursul bolii, pe *tratamentul simptomatic* (antialergic, antifebril, antiinflamator etc.), pe *asanarea focarelor infecțioase* și, abia în al treilea rînd, pe *tratamentul antimicrobian* (antiseptice, antitoxice, chimioterapice, antibiotice etc.). Medicul, care face un tratament antiinfecțios, trebuie să-și ia răspunderea acestui tratament complex și trebuie să cunoască cele trei laturi mai sus indicate ale tratamentului sau să colaboreze cu alți specialiști pentru cuprinderea întregii acțiuni.

e) Antibioticele și chimioterapicele sunt indicate (sau pot fi even-tual încercate) numai în cazurile în care boala este pricinuită de multiplicarea (rapidă) a unor agenți infecțioși sensibili (sau bănuitori sensibili) la aceste substanțe. Minimum ce trebuie cerut de la aceste substanțe este să stînjenească multiplicarea germenilor la bolnavul tratat, iar maximum ce se poate pretinde este să opreasă complet multiplicarea germenilor, ceea ce nu înseamnă totodată și vindecarea bolii! („minimum ce trebuie cerut de la pompieri este să lupte împotriva focului, iar maximum ce li se poate pretinde este să-l stîngă, ceea ce nu implică reîntregirea fizică și funcțională a clădirii distruse“ !!).

f) Utilizarea antibioticelor și a chimioterapicelor implică cunoașterea unor *noțiuni minime* și *respectarea unor reguli elementare*, care reies din tripla cunoaștere a macroorganismului, a agentului patogen și a medicației utilizate, precum și din interdependența dintre acești trei

factori și anume: boala, sensibilitatea, respectiv rezistența, agentului patogen față de medicament (antibiotic sau chimioterapic) și, în sfîrșit, farmacologia, farmacokinezia și nocivitatea eventuală a medicamentului (fig. 1). Pe baza acestora se va putea aprecia indicațiile și posibilitatea succesului, precum și riscul calculat al tratamentului.

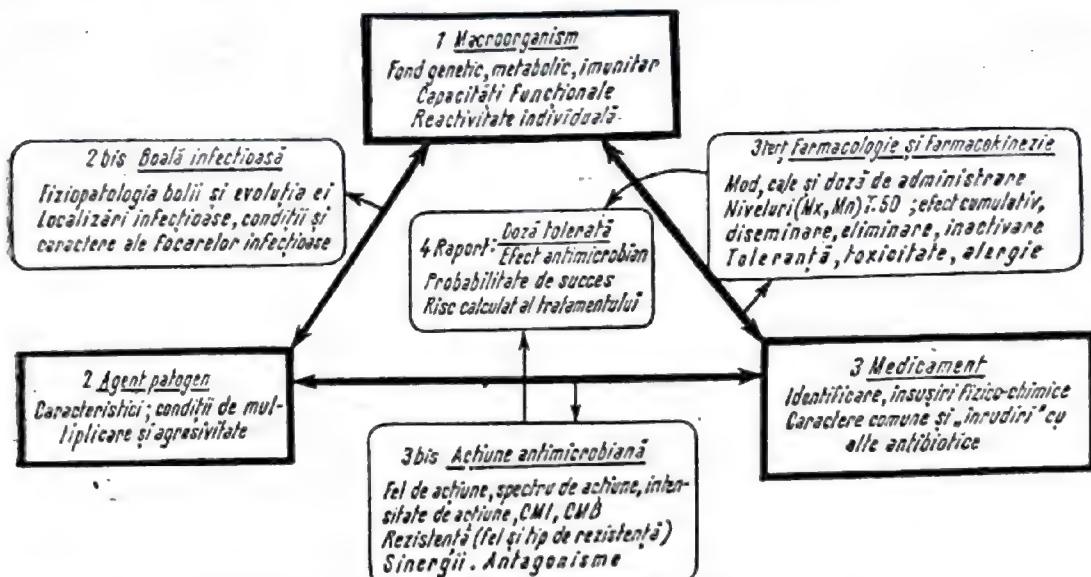


Fig. 1. — Interrelațiile dintre macroorganism, agentul patogen, medicament și ceea ce rezultă.

1.3. Explicarea termenilor mai des utilizati în chimio- și antibioticoterapie

1.3.1. Macroorganism. Bolnavul și boala

Deși agentul patogen constituie factorul etiologic indispensabil, el nu este suficient pentru a explica infecția sau pentru a explica forma bolii și nici pentru a explica procesul de vindecare. *Macroorganismul*, cu reactivitatea lui specială, condiționat de fondul genetic, metabolic, imunitar și de capacitatele funcționale și de regenerare ale lui, încadrat în *macro- și microclimatul inconjurător*, vor constitui factorii hotăritori în șimbolnăvire: aspectul și forma bolii, vindecarea totală (sau cu sechele) sau moartea. Toți acești factori trebuie studiați și luati în considerare în stabilirea diagnosticului și în instituirea tratamentului unui bolnav. Acești factori, care cuprind prin ampioarea lor practic toată patologia infecțioasă, depășesc atât de mult cadrul lucrării de față, încît ei nu vor putea fi expuși aici.

1.3.2. Agentul patogen

Necțiunile referitoare la agentul patogen, care interesează în primul rînd practica tratamentului antiinsecțios, sunt următoarele :

a) *Localizarea, condițiile de multiplicare și de patogenitate ale germenilor*, precum și sensibilitatea sau rezistența lor față de factorii biologici. Noțiunea de patogen o vom privi din punctul de vedere al

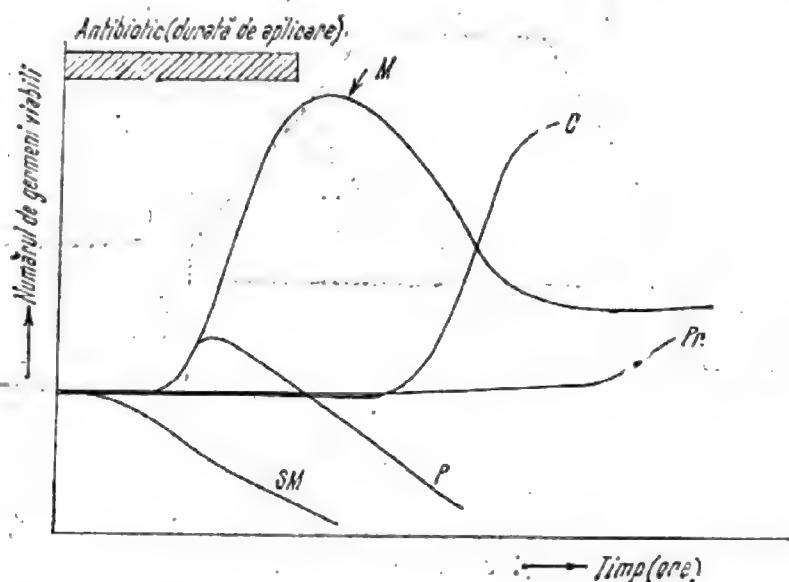


Fig. 2. — Curbă de creștere a germenilor în contact cu diferite antibiotice. M. — creștere normală (marțor); C. — bacteriostază (cloramfenicol); Pr. — băcteriopauză (pristinamicină); P. — acțiune bactericidă în fază de multiplicare logaritmice (penicilină); SM. — acțiune bactericidă în fază de lag (streptomicina).

clinicianului (uneori în contradicție cu bacteriologii și epidemiologii), adică atribuind această calitate agentului care, în condițiile speciale ale bolnavului nostru, pricinuiește o suferință.

b) *Sensibilitatea la substanțe antimicrobiene a unei tulpi bacteriene*. În primul rînd, aceasta se caracterizează prin felul (spectrul) antibioticelor active (antibiogramă). În al doilea rînd, se caracterizează prin felul de acțiune : bacteriostază (oprirea multiplicării germenilor în timpul contactului cu antibioticul ; de ex., cloramfenicolul) ; bacterio-pauză (prelungirea acestei opriri și după suprimarea medicamentului ; de ex., pristinamicina) și acțiune bactericidă (omorirea germenilor, atunci cînd ei se află fie în fază logaritmice de multiplicare, ca de ex. penicilina, fie chiar în fază de lag premergătoare multiplicării, ca de ex., streptomicina) (fig. 2).

În al treilea rînd, sensibilitatea la substanțe antimicrobiene se caracterizează prin intensitatea de acțiune : concentrația minimă inhibitoare (CMI) de antibiotic sau de chimioterapic, care produce băctero-

stază, și concentrația minimă bactericidă (OMB), exprimate în mcg/ml sau, eventual, în unități biologice/ml. Aceste concentrații (CMI și CMB) variază în largă măsură în funcție de desimea germenilor, de vîrstă germenilor, de condițiile și fază lor de creștere, de mediu și de pH și, din aceste cauze, pot exista deosebiri foarte mari între rezultatele constatate *in vitro* și acelea obținute *in vivo*, din diferențele focare infecțioase (vezi „Anexe“).

De fapt, nu toate bacteriile unei tulpini au aceeași sensibilitate, aşa încit noțiunea capătă un sens statistic. Caracterizarea distribuției statistice a sensibilităților unei populații bacteriene față de un antibiotic, nu ar trebui făcută prin determinarea unui punct limită (CMI), ci prin determinarea concentrației inhibitoare 50% (CI 50) și a abaterii standard în jurul acesteia.

c) *Rezistență*. Aceasta poate fi o rezistență naturală de speță sau „toleranță” la antibiotice (germenul crește la fel de bine în contact sau în lipsa de antibiotic; de ex., bacilul Koch nu este influențat de penicilină, este „indiferent” față de penicilină).

Germenii pot fi sensibili la unul sau mai multe antibiotice (nu cresc în contact cu antibioticul respectiv) sau invers pot fi dependenți de un antibiotic (nu cresc decât în contact cu antibioticul respectiv; este un fenomen mutațional, relativ rar, care se poate produce în laborator). Acest fenomen de dependență este foarte rar întâlnit în clinică și se poate manifesta în două feluri: clinic, bolnavul beneficiază de întreruperea tratamentului cu antibioticul de care este dependent, iar în laborator cultivarea germenului patogen respectiv nu se poate face pe medii obișnuite, ci numai pe medii cu un mic adăos de antibiotic.

Într-o populație bacteriană sensibilă, un mic procent de bacterii, din cauza condițiilor lor de metabolism redus la extrem, pot fi într-un anumit răstimp insensibili la acțiunea antibioticelor (germeni care „dorm”, se „odihnesc”; germeni „restanți”; germeni „reziduali”). Existența acestor germeni explică recăderile tardive și apariția unor noi puseuri acute (de ex., în bronșitele cronice, infecțiile urinare, osteomielite, anexite etc.) cu germenii primitivi, care și-au păstrat sensibilitatea inițială, cu toate că s-a efectuat un tratament cu antibiotice, care se arătase activ.

La bolnavi, în cazul focarelor infecțioase cu o populație microbiană mare și cu germeni de vîrste diferite, există întotdeauna un procent de germeni „restanți” și de mutante rezistente (vezi mai departe).

Asanarea sau drenarea focarelor infecțioase, pe lîngă îndepărțarea unor produse nocive, pe lîngă scăderea tensiunii în focar și scăderea riscului de diseminare toxică și microbiană, mai asigură micșorarea populației bacteriene și concomitent scăderea numărului absolut de mutante rezistente și de germeni condiționat insensibili (germeni restanți).

Rezistența bacteriană naturală sau dobândită cuprinde mai multe noțiuni.

Gradul de rezistență. Patologii și clinicienii vor putea eticheta drept „rezistenți“ toți germenii, care nu pot fi influențați de tratamente antimicrobiene. De obicei, termenul este rezervat germenilor a căror sensibilitate la antibiotice este mult mai redusă decât majoritatea celor-lalți germeni de aceeași specie. Medicii de laborator clinic socoteșc rezistență germenii a căror concentrație minimă inhibitorie (CMI) este mai mare decât nivelul de antibiotic, care se poate obține în organism. Având însă în vedere că acest nivel variază între niveluri critice maxime și minime, în funcție de doză, de moment și de localizare, se consideră de obicei *sensibili* germenii care sănătăția chiar și de niveluri minime, *rezistenți* acei germeni care nu sănătăția nici chiar de niveluri maxime și *intermediari*, *moderat sensibili* sau *eventual sensibili* acei cu sensibilitate cuprinsă între nivelurile critice mai sus amintite.

Aprecierea nivelului critic este dificilă și variază în limite extrem de largi (de ex., în urină concentrația unui antibiotic poate fi de 100 — 1 000 ori mai mare decât în sânge și de 10 000 — 100 000 ori mai mare decât în lichidul cefalorahidian). Laboratoarele folosesc, de obicei, criterii corespunzătoare cu nivelurile de antibiotic, care se pot obține în sânge folosind dozele uzuale; altori, folosesc criterii arbitrar, neștiințifice, uneori chiar subiective, legate de obicei de tehnica de laborator folosită.

Clinicianul ar dori să știe, într-o anumită infecție, dacă antibioticele sănătăția indicate și pe care să-l aleagă sau dacă antibioticele sănătăția doar *eventual indicate* sau, dimpotrivă, *neindicate*. Relația corespunzătoare dintre *sensibil* și *indicat*, dintre *moderat sensibil* și *eventual indicat*, precum și dintre *rezistent* și *neindicat* nu este ușor de apreciat, deoarece depinde, pe de o parte, de farmacologia, farmacokinezia și toleranța antibioticului la bolnavul respectiv, iar pe de altă parte, de localizarea și de condițiile de viețuire a microorganismelor în focarele infecțioase ale bolnavului.

Spre pildă, același germen poate fi, pe de altă parte, etichetat *sensibil*, dacă se află în urină, și *rezistent*, dacă se află în sânge și mai ales în L.C.R.

Transcrierea directă de la laborator (de ex., diametrul zonei de inhibiție din antibiogramă sau eticheta de laborator de „*sensibil*“) la prescrierea medicamentului la bolnav constituie deseori o greșală sau un act care traduce ignoranța noastră.

Pentru evitarea acestor neajunsuri, noi recomandăm ca medicul de laborator să dea o indicație neechivocă a sensibilității germenului indicind CMI, respectiv CMB, în condiții standard. Medicul tratant are datoria ca pe baza rezultatelor furnizate de laborator și a cunoștințelor sale (sau a indicațiilor care se găsesc în literatura de specialitate) să

aleagă antibioticul, calea, doza și ritmul de administrare cele mai potrivite pentru bolnavul său.

Rezistența bacteriană dobândită poate fi de mai multe feluri : prin *selecția* indivizilor mai rezistenți, prin *adaptare* sau *transformare* bacteriană, prin apariția spontană (și selecții prin antibiotice) de *mutante rezistente* și prin „*contagiune*“ (transmisia unui *factor de rezistență*) de la o altă bacterie rezistentă.

În cazul selecției indivizilor mai rezistenți este vorba de o însușire individuală *fenotipă*, adică netransmisibilă de la o generație bacteriană la alta. În cazul adaptării sau transformării bacteriene este o rezistență condiționată de mediu, deseori prin enzime adaptative, de asemenea *fenotipă*, care dispără dacă se schimbă condițiile de mediu. Rezistența *fenotipă* este de obicei rară, de mică importanță și neglijabilă.

Un caz deosebit îl constituie formele L bacteriene (protoplaști la germenii grampozitivi și sferoplaști la cei gramnegativi), care având altă compoziție (deficit de membrană, metabolism modificat) au alt comportament față de antibiotice, fiind de obicei rezistente.

Mutăția, dimpotrivă, este un fenomen genotip. Într-o populație bacteriană mare, atât *in vitro* cât și *in vivo*, se nasc din cînd în cînd (10^{-6} — 10^{-8}) în mod spontan unele bacterii mult mai rezistente la un anumit antibiotic. Ele transmit la descendenții lor acest caracter de rezistență : *mutante rezistente* (într-un mediu cu antibiotice, se selecționează tocmai aceste mutante). Rezistența bacteriană dobândită în acest fel poate fi de tipul „*indiferenței*“, mai sus amintite, sau prin apariția de *enzime distrugătoare de antibiotice* (de ex., penicilinaza). Proportia sau frecvența mutantelor rezistente și gradul lor de rezistență, constituie un element important (din punctul de vedere al antibioticoterapiei) în caracterizarea unei populații bacteriene. Apariția de mutante rezistente explică rezistența instalată în cursul unui tratament (de ex., în tratamentul tuberculozei).

Rezistența prin „*contagiune*“ se poate face prin transmiterea unui *factor de rezistență* (factor R) de la o bacterie rezistentă la una sensibilă. Această transmitere se face fie prin *conjugare* între bacterii, fie prin *inducție*, fie prin *transducție fagică* de la bacterie rezistentă la una sensibilă, care devine astfel și ea rezistentă. Rezistența transmisă poate fi o monorezistență (numai față de un singur antibiotic) sau polirezistență (față de două, trei sau chiar mai multe antibiotice). Factorul R este extracromozomial (un epizon sau, după nomenclatura actuală, o plasmidă), care se poate căpăta prin „*contagiune*“ sau se poate moșteni de la un strămoș „*contaminat*“.

Posibilitatea de a avea (sau căpăta) un factor R constituie un alt element important în caracterizarea unei tulpi microbiene.

Rezistența prin factor R explică rezistența aparent primitivă la persoane infectate cu o bacterie sensibilă (de ex., un aliment conta-

minat cu o bacterie sensibilă infectează mai multe persoane, dar la unii dintre îmbolnăviți, germenul izolat poate fi găsit rezistent!).

Un germen, devenit rezistent la un antibiotic, poate căpăta totodată proprietatea de a fi rezistent și la un alt antibiotic. Aceasta se numește **rezistență încrucișată**. Rezistența încrucișată apare, de obicei, față de membrii aceleiași familii de antibiotice (vezi partea tehnică) și poate fi *reciprocă* (de ex., un germen rezistent la streptomycină, are o rezistență încrucișată și față de dihidrostreptomycină și invers, deci rezistență reciprocă încrucișată) sau *unilaterală* (un germen rezistent la kanamicină poate avea o rezistență încrucișată față de streptomycină, dar nu și invers, deci rezistență încrucișată unilaterală).

Modificări asociate. Uneori, bacteriile care au fost supuse acțiunii unor antibiotice, pot prezenta modificări asociate (dar nu totdeauna dependente de rezistență), cum ar fi modificări de formă și de aspect ale coloniilor, modificări morfologice și tinctoriale ale bacteriilor (care pot induce în eroare pe medicul de laborator neavizat), transformări în protoplaști sau sferoplaști, forme filamentare, forme L etc., precum și modificări de virulență și agresivitate în ambele sensuri.

În cazul unei populații bacteriene mixte (de ex., în intestin, mai rar în căile urinare, aeriene sau în alte părți) poate apărea o rezistență imediată la un germen sensibil, fie prin „contagiune” (amintită mai sus) de transfer plasmidial de factor R de la altă bacterie conlocuitoare, fie printr-o „rezistență de împrumut”, cind bacteria sensibilă se dezvoltă în compania altelor rezistente, care distrug antibioticul (de ex., un streptococ sensibil la penicilină, poate rezista la un tratament cu acest antibiotic, dacă crește întovărășit de altă bacterie producătoare de penicilinază).

Falsă rezistență. Rezistența bacteriană este invocată uneori în mod abuziv, pentru a explica eșecul terapeutic datorit de fapt inactivării antibioticului sau chimioterapeuticului în organism, eliminării lui prea rapide sau nepătrunderii antibioticului pînă în focarul infecțios etc., ceea ce duce la *neatingerea unui nivel eficace* de antibiotic în anumite focare, sau la apariția unei *rezistențe de împrumut* (vezi mai sus) sau a unei *schimbări de floră bacteriană* (de ex., o pneumonie pneumococică tratată cu penicilină, evoluează nefavorabil, cu toată dispariția pneumococului, din cauza invaziei pulmonului cu o klebsielă). Încă mai abuziv se invocă rezistența bacteriană atunci cind, deși germenul patogen a dispărut, bolnavul totuși moare din cauza tulburărilor profunde produse în organism.

Iuțeala de instalare a rezistenței are o mare însemnatate practică mai ales în tratamentele prelungite. Ea constituie un caracter important al fiecărui antibiotic. Se pot distinge schematic trei tipuri: *rezistență instalată încet, progresiv*, de tip penicilină, care devine supărătoare după sute sau mii de generații bacteriene; *rezistență dintr-o treaptă*, de tip streptomycină (mutante frecvente foarte rezistente); *rezistență de tip*

intermediar, în trepte multiple mai mult sau mai puțin numeroase și mai mult sau mai puțin mari (de ex., eritromicina) (fig. 3).

Iuțeala de instalare a rezistenței constituie un important criteriu de prognostic pentru succesul terapiei. Ea depinde de numărul de „naș-

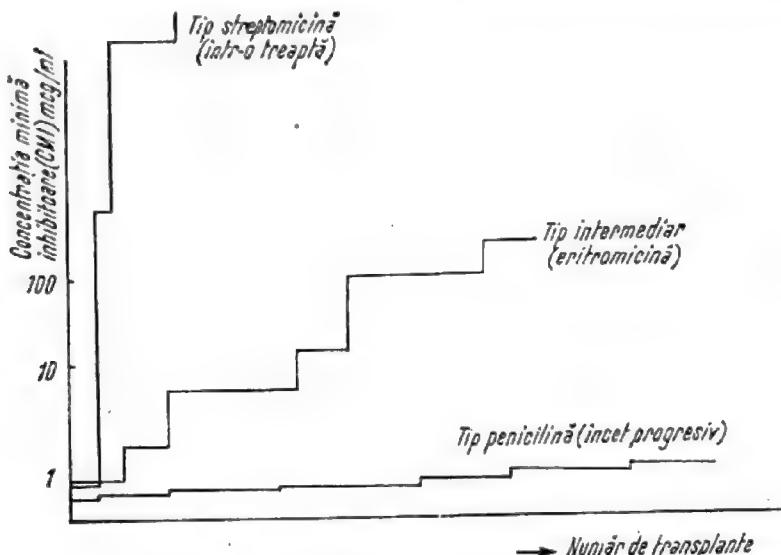


Fig. 3. — Iuțeala de selecție a mutantelor rezistente și gradul de rezistență căpătat de germenii în contact cu antibiotice (reprezentare grafică).

teri” bacteriene (cu cât populația bacteriană este mai mare și cu cât multiplicarea este mai prolixă, cu atât mai des apar mutante rezistente). Rezistența se instalează în general repede pentru germenii gram-negativi (ore, zile), mai încet pentru stafilococ (zile, săptămâni) și încă și mai încet pentru bacilul tuberculos (luni).

1.3.3. Medicamentul (chimioterapeutic, antibiotic)

Caracterele medicamentului antimicrobian, care interesează în aplicarea unui tratament sunt următoarele: *identificarea medicamentului* (în primul rînd, denumirea comună internațională: D.C.I.), *acțiunea antimicrobiană și acțiunea farmacologică și farmacokinetică*.

Pentru caracterizarea acțiunii antimicrobiene a unui antibiotic față de un germen, se folosesc următoarele șase noțiuni:

a) *CMI* (concentrația minimă inhibitorie) și *CMB* (concentrația minimă bactericidă), în condiții standard, și variațiile în funcție de faza de multiplicare a germenilor, de bogăția inoculului, de mediu și de pH.

b) *Durata minimă de contact* pentru efectul bactericid (dacă s-a produs).

- c) Procentul mutantelor rezistente și gradul lor de rezistență.
- d) Viteza și tipul de instalare a rezistenței (viteza de selecționare a mutantelor rezistente).
- e) Acțiune indiferentă, sinergică sau antagonistă față de alte antibiotice.
- f) Rezistență încrucișată față de alte antibiotice.

Trebuie cunoscute căile posibile de administrare, dozele și intervalele între administrări, nivelul obținut în diferite sectoare ale organismului, timpul de înjumătățire, căile de eliminare, fenomenele de intoleranță, toxice sau alergice, care se pot produce, și, în sfîrșit, posibilitatea de administrare simultană cu alte antibiotice (efekte cumulative, indiferente, sinergice sau antagoniste).

Toate acestea sunt descrise în detaliu în literatura de specialitate și, de multe ori, chiar și în prospectele care însoțesc ambalajele de medicament. Trebuie observat însă, că multe din aceste caractere pot varia în largă măsură de la individ la individ și mai ales dacă individul este bolnav.

La prematuri, nou-născuți și bolnavii cu insuficiență renală, cu atingeri hepatice sau cu tulburări enzimatiche, metabolizarea și eliminarea medicamentelor poate fi anormală sau foarte deficitară, explicând uneori accidente toxice, alergice și acumulări periculoase.

Identificarea unui medicament trebuie făcută în primul rînd prin denumirea lui. *Se va folosi întotdeauna* (și de preferință exclusiv) *denumirea comună internațională (D.C.I.)** recomandată de O.M.S. Dacă se utilizează o denumire comercială ea trebuie însoțită de semnul ® (de ex., Vibramycin®, Solvocilin®).

Alegerea medicamentului va fi în funcție de probabilitățile cele mai mari de vindecare, folosind experiența practicelor anterioare și unele criterii de laborator (raportul dintre concentrațiile tolerate și cele active : index terapeutic, nivel de eficiență ; vezi mai departe).

Doze. Tratamentul trebuie inceput cu o doză inițială de încărcare și continuat cu doze de întreținere, menite să atingă repede și apoi să mențină nivelul antimicrobian util (uneori suntem constrinși să incepem un tratament cu doze mici pentru aprecierea toleranței sau pentru a evita o reacție de tipul Herxheimer ; alteori ne putem permite doze de atac, eventual doze maxime tolerate, subtoxice).

Calea de administrare. În infecții grave se recurge, de obicei, la căile parenterale (intravenos, intramuscular), eventual local în focar. În cazurile medii și ușoare sau în tratamentul de întreținere se poate folosi calea cea mai comodă, de obicei cea orală (bineînțeles, sub controlul eficacității tratamentului).

* În lucrarea de față s-a folosit *denumirea comună internațională* a antibioticelor și chimioterapicelor. Denumirile comerciale sunt scrise întotdeauna între paranteze, cu majusculă la prima literă (denumirea comercială a produselor românești este scrisă cu litere cursive).

Ritmul de administrare trebuie astfel adaptat încit să impiedice ca oscilațiile nivelului de medicament să treacă peste limitele maxime tolerate (toxice) sau să scadă sub nivelul minim activ (vezi mai departe : nivel maxim, nivel minim, timp de injumătărire, nivel de eficiență).

Niveluri. În organism, în funcție de o serie de factori (cantitatea administrată, rația, viteza de absorbție, de distribuție, de inactivare și de eliminare) se obține în singe, umori, țesuturi, secreții, excreții și produse patologice, diferite concentrații sau *niveluri de antibiotic*.

Pentru studii de farmacokinezie și unele studii științifice este necesar să se determine separat nivelul de antibiotic total, nivelul de antibiotic liber (activ), antibioticul cuplat (inactiv, dar care se poate decupla și redeveni activ), precum și produsele de metabolism (inactivate ireversibil și uneori nocive). Aceste concentrații trebuie determinate în dinamică față de aporț, distribuție și eliminare. Rezultatele se exprimă în greutate la volum (de obicei, micrograme la mililitru) pentru fiecare fracțiune în parte sau numai pentru antibioticul total și celelalte în procente (de ex., s-au obținut 15 mcg/ml de antibiotic în singe, din care 30% liber, 60% cuplat și 10% produse inactive de metabolism; din antibioticul administrat s-a recuperat 80% în urină, din care 60% sub formă activă etc.).

În practica zilnică, interesează mai ales *antibioticul activ*, adică nivelul antimicrobian real eficace. Acest nivel poate fi apreciat fie în greutate de antibiotic la volum de solvent (de ex., în singe, mcg/ml), fie mai bine în acțiune antimicrobiană raportat la un germen de referință (de sensibilitate cunoscută), fie, încă mai bine și cum este de recomandat, în acțiune antimicrobiană față de însăși germenul patogen de la bolnavul în cauză (NEI și NEB, vezi mai departe).

În cursul unui tratament cu administrări repetitive dintr-un antibiotic, se obțin în singe, umori și în țesuturi, *niveluri active de antibiotic*, care oscilează între niveluri maxime (M_x) și niveluri minime (M_n) (fig. 4).

Nivelul maxim este în funcție de doza inițială administrată și de raportul dintre procentul și iuteala de absorbție, pe de o parte, și iuteala de inactivare-eliminare, pe de altă parte.

În administrarea orală, dacă procentul de absorbție (la un anumit bolnav) este mic, și dacă iuteala de absorbție este doar puțin mai mare decât iuteala de eliminare, nivelul în organism rămîne scăzut. Această situație se produce uneori cu antibioticele cu eliminare foarte rapidă (de ex., penicilină în doză mică, cu administrare orală pe stomacul plin).

Când difuziunea în țesuturi, metabolizarea și eliminarea antibioticului devin precumpăratoare, nivelul începe să scadă. Iuteala de scădere a nivelului variază, în funcție de felul antibioticului, de posibilitățile lui de distribuție, metabolizare-inactivare și eliminare. Timpul care se scurge pentru scăderea nivelului de antibiotic de la o anumită concentrație pînă la jumătate din aceasta este *timpul de injumătărire* sau

temp 50% (T_{50}). Acesta constituie o caracteristică importantă a fiecărui antibiotic, dar care variază în oarecare măsură și în funcție de macroorganism : variații individuale în viteza și gradul de metabolizare, de inactivare a antibioticului prin unele enzime (eventual un caracter adap-

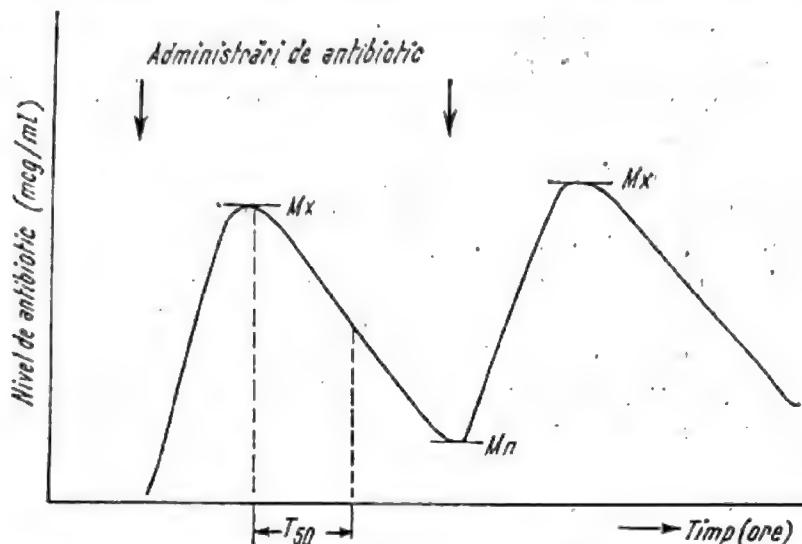


Fig. 4. — Oscilația nivelurilor de antibiotic în cursul unui tratament cu administrări repetitive : niveluri maxime, niveluri minime și timp de înjumătățire (T_{50}).

tativ), variații ale spațiului de difuziune (mai ales în cazul unor procese infecțioase), variații ale eliminării.

Imaturitatea renală la nou-născut sau alterarea funcției renale la orice vîrstă duce, de obicei, la lungirea (uneori considerabilă) a timpului de înjumătățire.

O nouă administrare de antibiotic determină o creștere a nivelului antimicrobian.

Administrarea repetată de antibiotice, dacă este bine condusă, asigură menținerea nivelurilor maxime și minime între limite constante ; dacă aportul întrece eliminarea sau dacă eliminarea scade sub aport, se obține un efect de acumulare, cu atingerea sau depășirea *nivelurilor critice de toleranță* și chiar atingerea unor *niveluri toxice*. Invers, dacă administrările sunt prea rare, se obține o scădere a nivelurilor minime.

Nivelul maxim trebuie să fie cât mai ridicat pentru a asigura un efect antimicrobian puternic, eventual bactericid, dar trebuie neapărat să nu depășească nivelul maxim tolerat și, încă mai puțin, nu trebuie să atingă nivelul toxic.

Nivelul minim are, în marea majoritate a cazurilor, cea mai mare însemnatate teoretică și trebuie să depășească nivelul minim activ. Zona dintre nivelul maxim și minim este, uneori, denumită zona nivelurilor terapeutice critice.

Timpul de înjumătățire este hotărîtor pentru fixarea intervalelor (și a dozelor) în administrările repetitive.

1.3.4. Relații între nivelurile de antibiotic și sensibilitatea germenului

Un antibiotic va putea fi eventual util, numai dacă se poate realiza în organismul bolnavului, la nivelul conflictului dintre germen și microorganism, niveluri antimicrobiene eficace. Cu cît aceste niveluri sunt mai mari față de CMI (respectiv CMB) a germenului în cauză, cu atit antibioticul are mai multe șanse de a fi util sau, altfel exprimat, germenul poate fi socotit, din punct de vedere terapeutic, ca fiind mai sensibil.

Efectul terapeutic al unui medicament poate fi apreciat, în condiții experimentale pe animale de laborator infectate, studiind *indicele terapeutic* (raportul dintre doza tolerată și medicament și doza terapeutică). La om însă, trebuie să ne mulțumim cu o apreciere orientativă determinând indicele sau *nivelul de eficiență inhibitorie* (NEI), respectiv *nivelul de eficiență bactericidă* (NEB). Aceste niveluri reprezintă raportul dintre nivelurile antimicrobiene obținute *in vivo* la bolnav și concentrațiile minime antimicrobiene (CMI și CMB), ambele exprimate în mcg/ml, sau cu alte cuvinte de cîte ori nivelul antimicrobian din organism este mai mare decît nivelul minim eficace față de germenul în cauză. Dacă se determină nivelul antimicrobian în serul unui bolnav prin metoda diluțiilor, folosind drept germen de referință însăși germenul bolnavului, vom considera NEI inversul diluției limită inhibitorie (de ex., dacă serul diluat 1/16 inhibă creșterea germenului în cauză, vom spune că NEI este egal cu 16 și, de aceea, NEI mai poate fi exprimat și ca «diluția maximă inhibitorie»).

Această noțiune mai este exprimată de unii autori sub expresia (nu foarte explicită) de acțiune antibacteriană (A.B.A. = antibacterial activity) sau „coeficient de depășire“.

După cum ne vom raporta la nivelul minim sau la nivelul maxim, vor fi rapoarte diferite: NEI-Mn; NEI-Mx, respectiv NEB-Mn și NEB-Mx.

Vom da exemplul unui bolnav imaginär (fig. 5), la care se obține cu un anumit antibiotic nivelul maxim de 16 mcg/ml și minim de 1 mcg/ml. Dacă un germen „A“ are CMI = 0,12 mcg/ml, adică mai mică decît nivelul minim de antibiotic din organism (NEI-Mx = 133 și NEI-Mn = 8), ceea ce înseamnă un NEI constant supraunitar (situație des întîlnită în antibioticoterapia infecțiilor cu germeni grampozitivi), antibioticul va fi probabil eficace și deci vom spune că germenul este sensibil.

Dacă un germen „B“ are un CMI = 2 mcg/ml, adică mai mare decît nivelul minim (NEI-Mn subunitar = 0,5) și mai mic decît nivelul maxim (NEI-Mx supraunitar = 8), situație care se poate întîlni în infecțiile cu germeni gramnegativi, antibioticul poate fi eventual util, iar germenul trebuie socotit ca puțin sensibil sau eventual sensibil.

Dacă un germen „C“ are un CMI = 32 mcg/ml, adică mai mare chiar decât nivelul maxim (ambele NEI subunitare: NEI-Mn = 0,03 și NEI-Mx = 0,5), situație deseori întâlnită în încercările de a trata unele infecții cu germeni gramnegativi, se poate socoti germenul ca rezistent și tratamentul ca inoperant.

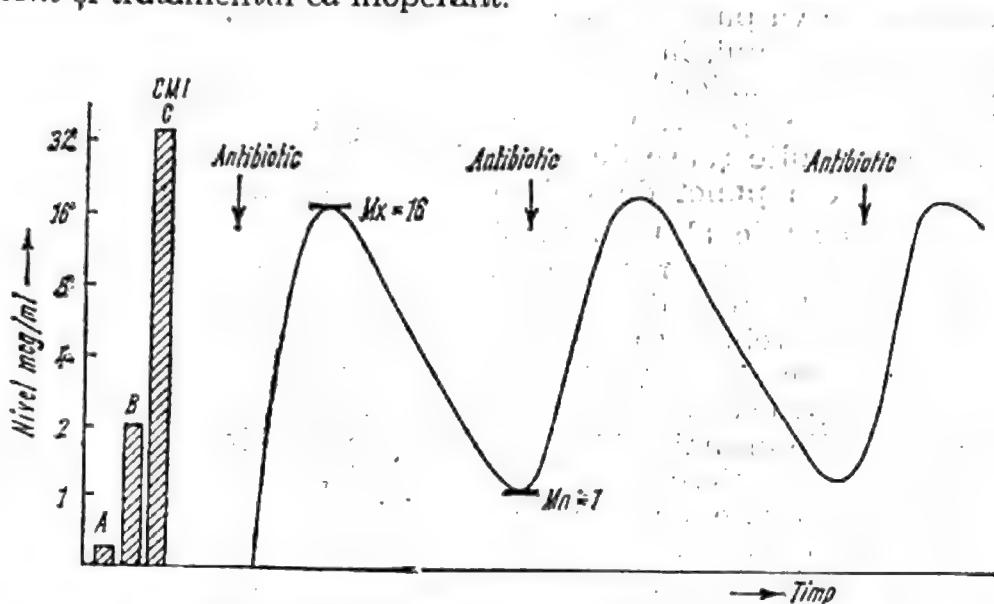


Fig. 5. — Relații între concentrațiile minime inhibitorii (CMI) a trei germeni față de nivelurile obținute la un bolnav imaginar (germen A — sensibil; B — eventual influențabil; C — rezistent).

În aprecierea acestor date, ar trebui bineînțeles să se țină seama de nivelurile de antibiotic de la locul conflictului dintre germen și organism. În practică însă, nefiind posibile toate aceste determinări, ne vom referi cel puțin la nivelul seric și, pe cît posibil în plus, la nivelul din produsul care provine din focareale infecțioase (urină, bilă, spută, puroi, scaun, L.C.R., etc.). Se va cerceta de câte ori aceste produse pot fi diluate cu un mediu de cultură, fără a-și pierde activitatea antimicrobiană (vezi „Partea tehnică“, determinarea NEI).

Pentru un studiu precis mai trebuie să se țină seama de următoarele trei puncte :

a) CMI și CMB, care se găsesc precizate în literatură, sunt determinate pe medii artificiale în condiții standard (vezi „Partea tehnică“), ceea ce este indispensabil pentru aprecieri comparative, dar aceste concentrații minime active *in vitro* sunt deseori foarte diferite de cele constatate *in vivo*. Unele antibiotice exercită în singe sau în alte produse organice, mai ales dacă pH-ul este depărtat de neutralitate, o acțiune de 2–10 și chiar de peste 25–50 de ori mai slabă decât pe medii artificiale, la un pH = 7.

b) Nivelurile de antibiotic, aşa cum sint redate de obicei în literatură, se referă la niveluri medii, obținute pe adulți sănătoși, după administrarea unei doze unice (pe stomacul gol, pentru antibioticul administrat oral), condiții care sint uneori total diferite de aceleale bolnavului aflat în tratament.

c) Determinarea nivelului de antibiotic *in vivo* se apreciază, de obicei, în concentrații de antibiotic total (și mai rar în concentrații de antibiotic biologic activ).

Teoretic ar interesa CMI, respectiv CMB, exact în aceleași condiții, care se găsesc la bolnavi la nivelul focarelor septice (în sânge, în spațiu intersticial, în unele organe parenchimatoase, în urină etc.). De asemenea, interesează intensitatea reală, activă a acțiunii antimicrobiene, care se obține la bolnav la nivelul focarelor septice. Acestea se exprimă prin NEI și NEB (vezi mai sus).

Relația dintre nivelurile sanguine și nivelurile obținute în țesuturi și umori nu poate fi decit bănuță, deoarece nu este constantă și nu este ușor de determinat. Această relație depinde de factori mulți: spațiu (sau mai bine zis gradientul) de difuziune și tropism al antibioticelor, posibilitățile locale de difuzare, diluare sau eliminare ale antibioticelor în lichide și umori organice (lichid pleural, peritoneal, sinovial, LCR, mucusul căilor respiratorii, salivă, lapte etc.). Ea este puternic influențată de modificări în circulația sanguină și limfatică, de congestii, de schimbări locale de pH, de hiperpermeabilități vasculare patologice și mai ales în cadrul fenomenelor inflamatorii și în supurații.

Relațiile între sensibilitatea germenu lui (CMI, CMB), determinate *in vitro* sau apreciate prin antibiogramă, și nivelurile antimicrobiene, obținute în organism, nu sint totdeauna ușor de prevăzut, deoarece sensibilitatea germenu lui în organism depinde de condițiile mediului în care se dezvoltă acolo și de faza de dezvoltare a fiecărui germen, de rezistență lui la antibiotice *in vivo*, de numărul absolut de germeni din organism etc., iar nivelurile, după cum am văzut mai sus, au multe motive de variații individuale.

Pentru instituirea unui tratament în cazuri-problemă și pentru alegerea antibioticelor, medicul trebuie să recurgă nu numai la datele din literatură, care sint indispensabile, dar și la indicațiile antibiogramei germenu lui în cauză (pentru alegerea antibioticului și aprecierea CMI), precum și la tabelele sau curbele referitoare la concentrațiile de antibiotice, care se pot realiza la bolnavi.

Pentru conducerea și adaptarea tratamentului cu antibiotice în aceste cazuri, medicul trebuie să recurgă de multe ori la determinarea nivelurilor de antibiotic obținute la bolnav, a nivelurilor antimicrobiene și de eficiență inhibitorie și bactericidă (NEI și NEB). Pentru detalii tehnice se vor consulta publicațiile de specialitate. În „Partea tehnică“ (4.2.3.), se menționează doar cîteva tehnici simple, care sint la îndemâna majorității laboratoarelor de spital.

Bibliografie selectivă*

(Partea teoretică)

1. Anderson, E. S. — Drug Resistance in *Salmonella typhimurium* and its Implications, *Brit. Med. J.* 1968, 3, 333.
2. Balș, M. — Boli infecțioase, vol. I, Ed. medicală, București, 1958.
3. Balș, M. — Antibioticele, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1965.
4. Balș, M. — Actualități și tendințe evolutive în patologia infecțioasă, *Viața medicală*, 1965, 12, 765.
5. Balș, M. — Aspecte noi în infecțiile interioare de spital, *Pediatria* (Buc.), 1967, 16, 261.
6. Balș, M., Sasărman, A., Surdeanu, M., Filipescu S. — Fréquence du facteur R chez les souches d'*E. Coli* résistantes aux antibiotiques, provenant de malades hospitalisés. 5-ème Congrès international de Chimioterapie Viena C/17, p. 511 (și *Microb. Parazit. Epid.* București) (1968), 13, 111.
7. Barber, M., Csillag, A., Medway, A. J. — Staphylococcal infections resistant to Chloramphenicol, Erythromycin and Novobiocin, *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 1377.
8. Barber, M., Dutton, A. A., Bread, M. A., Elmes, P. C., Williams, R. — Reversal of antibiotic resistance in hospital Staphylococcal infection, *Brit. med. J.*, 1960, 1, 11.
9. Bilibin, A. F. — Himioterapia infektionnih boleznei, Medghiz, Moscova, 1958.
10. Chabbert, Y. A. — Sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques, Ed. De La Tourelle, St. Mandé, 1963.
11. Detti, L. — Konzentrations begriff in der Chemotherapie, *Arzneimittel Forsch.*, 1961, 11, 861.
12. Domagk, G., Heler, C. — Chemotherapie bakterieller Infektionen, Ed. Hizel, Leipzig, 1942.
13. Dubos, R. J. — Bacterial and Mycotic infections in Man, ed a XXX-a, Ed. Lippincott, Philadelphia, 1962.
14. Ermolieva, Z. V. — Antibiotiki, Medghiz, Moscova, 1949.
15. Florey, H. W. — Antibiotics, Oxford University Press, 1949.
16. Garrod, L. P. și O'Grady, F. — Antibiotic and Chemotherapy, ed. a III-a, Ed. Livingston, Edinburgh and London, 1971.
17. Gsell, O. — Antibiotica et Chemotherapia, Ed. S. Krager, Bâle, 1955.
18. Kaşkin, P. T. — Antibiotiki, Medghiz, Moscova, 1961.

* Literatura privitoare la antibiotice și chimioterapice cuprinde sute de cărți și de reviste profilate pe aceste probleme; s-au ținut sute de congrese și simpozioane și s-au publicat peste 2 000 000 de articole cu aceste subiecte, așa încit nu vom putea face decit să menționăm unele publicații și articole mai accesibile cititorilor noștri.

Cei interesați în aceste probleme vor putea găsi, plecind de la bibliografia noastră selectivă și cercetând din aproape în aproape literatura, o serie de informații suplimentare.

Cer scuze pe această cale tuturor autorilor și colegilor din a căror publicație sau experiență am învățat, dar pe care nu i-am citat din lipsă de spațiu.

Recomandăm insistent citirea atentă a prospectelor, care întovărășesc antibioticele, atât pentru insușiri, dozaj, inconveniente, accidente, alergie etc., cit și pentru modul de administrare. Multe prospecțe indică și bibliografia respectivă.

Recomandăm, de asemenea, consultarea broșurilor editate de firmele de medicamente, care cuprind o serie de date suplimentare și o bibliografie mult mai completă decit aceea din prospecțe.

19. Kirby, W. M. M., Ahern, J. J. — (Rezistență bacteriană la antibiotice). *Antibiot. Chemother.*, 1953, 3, 831.
20. Kriegstein, J. — Zur Plasma protein bindung von Arzneimitteln, *Klin. Wschr.*, 1969, 1, 127.
21. Kunin, C. M. — Pharmacology of antimicrobials in Modern Treatment, Ed. L. Rantz — Hoeber, New York, 1964.
22. Kunin, C. M. — Clinical pharmacology of new penicillins, *Clin. Pharmacol. Therapy*, 1966, 7, 166 și 180.
23. Lederberg, J., Lederberg, E. M. — (Rezistență bacteriană prin mutante rezistente), *J. Bact.*, 1952, 63, 399.
24. Light, I. J., Sutherland, J. M., Cochran, L. și Sutorius, J. — Ecologic relation between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas* in a nursery population, *New Engl. J. Med.*, 1968, 268, 43, 105.
25. Orr, J. S., Schummins, J., Spiers, C. F. — Method for Estimation individual Drug — dosage Regimens, *Lancet*, II, 1969, 771.
26. Scholtan, W. — Die Bindung des Sulfonamide an Eiweisskörper, *Arzneimittel Forsch.*, 1965, 15, 1433.
27. Struller, Th. — Langzeit-Sulfonamide-Pharmaceutica, *Acta Helveticae*, 1965, 40, 1.
28. Walsch Mc Dermott. — Microbial persistance (the Alpha Kappa-Kappa lecture) — *Yale J. Biol. Med.*, 1958, 30, 257.
29. Walter, A. M., Heilmeyer, L., Otten, H., Plempel, M. — Antibiotika Fibel, ed. a III-a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.
30. Watanabe, T. — Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria, *Bact. Rev.* 1965, 27, 87.
31. Watanabe, T. — Episome-mediated transfer of drug resistance in Enterobacteriaceae. *J. Bact.*, 1961, 81, 668.
32. Welsch, M. — Resistance microbienne aux antibiotiques VI-ème Congres intern. de Pathol. clinique Roma, 1966.
33. Westphal, O. — Was ist endotoxin? — V-e Congres international de maladie infect. A 11/1 — Viena, 1970.
34. * * * — The John Bernwell Lecture — Drug Resistance — Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 857.

2. Partea practică, informativă

Pentru a ajunge la un tratament rațional și științific, medicul trebuie să treacă prin mai multe etape.

Prima etapă, informativă, constă din *culegerea* unui număr cât mai mare de semne și simptome (date epidemiologice, clinice, paraclinice și de laborator), gruparea lor în *sindroame* și apoi ajungerea treptată la *diagnosticul de afecțiune*, *diagnosticul de boală*, *diagnosticul etiologic* și la *studiiul agenților patogeni* (mai ales sensibilitatea lor față de substanțe antimicrobiene).

Toate acestea sint pe larg tratate în manualele de semiologie, patologie și de laborator clinic și ele depășesc cu mult cadrul acestei lucrări. Având în vedere însă importanța lor covîrșitoare și faptul că majoritatea greșelilor de diagnostic și de tratament pot fi datorite necunoașterii, neaplicării sau neglijării unor reguli elementare în acest domeniu, vom trece în revistă cîteva puncte deosebit de importante din examenul bolnavului și din examenul produselor patologice.

2.1. Etapa informativă de la bolnav (investigații clinice și paraclinice)

2.1.1. De la semne și simptome la sindroame și la afecțiune sau boală

Examenul bolnavului cuprinde următoarele : *informare asupra identității* sale (nume, vîrstă, sex etc.), *motivul examenului medical* (eventual al internării în spital), *mediul din care vine* (geografic, social-economic, profesional etc. ; mediu familial etc.), *antecedentele eredoco-laterale* (afecțiuni ereditare, defecte genetice etc.), *informare amănunțită*

asupra *antecedentelor personale* (fiziologice și patologice: atingeri organice, tulburări metabolice, stări alergice, boli infecțioase imunizante, și neimunizante eventual alergizante; modul cum reacționează la boală și la infecții etc.), *imunizările active* suferite (sfelul și data lor), *imunizările pasive* (ser de cal și globuline umane), *examene medicale și internări spitalicești anterioare* (boli suferite, eventuale infecții de spital bacteriene sau virale), *medicamente primite* (în special, antibiotice și chimioterapice, corticosteroizi sau tratamente imunosupresive).

Se va face o anchetă epidemiologică (boli infecțioase, germeni de spital, intoxicații în masă sau profesionale etc.). Medicul va culege date despre *starea pacientului imediat înaintea îmbolnăvirii* și va reconstitui cu grijă *istoricul bolii*, folosind date anamnestice, informații de la anturaj sau din izvor medical insistând asupra *succesiunii fenomenelor* în timp. În cazurile nelămurite va reveni asupra acestor puncte în zilele următoare, ferindu-se de o eventuală inducere în eroare (voită sau nevoită) din partea bolnavului sau a anturajului său, sau de o supraestimare a unei păreri anterioare făcute de bolnav sau de altcineva (eventual pe baza unei idei preconcepute sau a unei analize contestabile).

Dacă bolnavul este conștient și poate coopera cu medicul, examenul clinic cuprinde, bineînțeles, *examenul obiectiv* al fiecărui segment, organ și sistem în parte (inspecție, palpație, percuție, auscultație și manopere speciale), precum și un *interrogatoriu dirijat*, pentru a surprinde semne și simptome, care să dea informații asupra valorii funcționale a segmentului examinat. Dacă este cazul, medicul va examina produsele patologice care provin din regiunea respectivă (sediul infecției).

Se vor examina, de asemenea, *orificiile naturale* și focarele în care pot persista în mod latent diferenți germeni („gazdele de hoți“, cum le numea prof. Th. Mironescu): sinusuri și cavități pneumatice ale urechii, urechea medie, rădăcini dentare, cripte amigdale, adenopatii, căi biliare, apendice, fistule perianale, căi urinare, prostată și vezicule seminale la bărbat, uter și anexe la femeie, mici infecții cutanate, locul injecțiilor intramusculare, mici flebite locale, locul cateterismelor venoase etc.

Pentru depistarea infecțiilor și a focarelor infecțioase, se va da o mare atenție la studiul febrei, al frisoanelor, al semnelor de infecție generală, regională sau locală (calor, dolor, rubor, tumor). Se va controla întotdeauna, dacă bolnavul are semne meningeene.

Dacă bolnavul nu este conștient și nu poate coopera cu medicul, acesta va insista pentru a obține *informații referitoare la condițiile de apariție a bolii* sau la modul în care a fost găsit bolnavul (alcool, medicamente toxice; vărsături, incontinență de urină și fecale etc.), va căuta să descopere eventuale *urme de traumatisme* (craniene, abdominale, etc.), va examina *faciesul, starea pupilelor*, va efectua un *examen neurologic sumar* (mobilitatea feței, ochilor și a membrelor, prezența rigidității, a tremurăturilor, convulsiilor, paraliziilor, examenul reflexelor).

lor, tulburări sfincteriene, semnul Babinski, stigmate de epilepsie, semne de encefalită, encefalomielită sau meningoencefalită). Se va practica un *examen de fund de ochi și apoi o punctie lombară*. Se va controla aparatul circulator pentru afecțiuni embolizante, hemoragipare etc. Se vor lua tensiunea arterială și temperatura. Se va face, la femei, un examen genital și, la bărbat, un examen al prostatei. Se va goli vezica urinară pentru un examen al urinii, se va doza glucoză și ureea în sînge etc. Se va institui, după nevoie, un tratament de reanimare.

Examenul clinic se completează, după caz, cu diferite manopere, examene endoscopice, punctii etc., precum și cu *examene paraclinice și de laborator*. Dintre acestea, nu vor lipsi cel puțin următoarele 4 examene de rutină: *examenul radiologic pulmonar*, *examenul sumar de urină* (albumină, glucoză, pH, sediment și, deseori, o urocultură canticativă), *examenul sumar de sînge* (numărătoare și formulă leucocitară, hemoglobina, viteza de sedimentare a hematilor și, deseori, dozarea în sînge a ureei, creatininei și a glucozei) și *examenul macroscopic, microscopic, citologic, bacteriologic și eventual cultural al produselor patologice, care provin din regiunile bolnave*.

După terminarea examenului clinic, prin gruparea semnelor și a simptomelor în sindroame se ajunge, dacă nu intotdeauna la diagnosticul de boală, cel puțin la un diagnostic de afecțiune sau de sindrom morbid, de obicei legat de o anumită regiune a corpului, de un organ sau un sistem.

Scopul principal al diagnosticului, din punctul de vedere al medicului practician, este acela de a permite instituirea rațională sau științifică a unui tratament. Pentru instituirea unui tratament antiinfectios trebuie ca, pe lîngă diagnosticul de boală sau afecțiune, să se poată preciza și *diagnosticul complet al bolnavului în cauză și în special diagnosticul infecției* (localizarea focarelor infecțioase, diseminarea infecției și mai ales agentul patogen și însușirile lui).

În cadrul diagnosticului, este important să se stabilească dovada patogenității sau a rolului patogen pe care îl joacă germanii izolați de la bolnav, mai ales dacă este vorba de germani potențial patogeni sau de o asociatie de germani.

Un diagnostic complet trebuie să cuprindă *numele bolii principale* (sau cel puțin al organopatiei în cauză), *forma și etapa* în care se găsește bolnavul, atingerile organice și tulburările funcțiunilor (pe organe, pe sisteme și pe țesuturi), bolile de fond anterioare (de ex., diabet, ulcer gastric, tuberculoză pulmonară etc.) sau bolile supraadăugate, infecțiile secundare, complicațiile care s-au produs etc.

De multe ori, diagnosticul poate fi bine precizat de la început (diagnostic rapid); alteori, el rămîne în suspensie pînă la precizarea lui mai tardivă (prin date noi: epidemiologice, de evoluție clinică sau de laborator) sau chiar retrospectiv. Înainte de precizare, diagnosticul poate fi ezitant sau prezumtiv. Atragem atenția, în aceste cazuri, asupra

necesității de a adopta o atitudine provizorie de investigație și de măsuri curative și profilactice față de prezumția cea mai gravă.

Diagnosticul etiologic este relativ ușor în cazurile în care există un agent patogen specific sau este vorba de boli caracteristice; el este dificil, în cazul agenților patogeni potențial sau condiționat patogeni, atunci cînd trebuie să se facă dovada rolului pe care îl joacă eventual acești germeni în patogenia bolii sau atunci cînd boala nu este caracteristică pentru un anume agent patogen. Diagnosticul este deosebit de dificil în infecțiile latente subclinice sau în infecțiile cronice, mai ales dacă este vorba de un agent saprofit sau cu o patogenitate redusă.

O problemă deosebit de greu de rezolvat este aceea a bolilor febrile de etiologie neprecizată, în care diagnosticul oscilează între o infecție (bacteriană, virală, micotică sau parazitară) și o boală cu substrat imunitar sau alergic, o boală de sistem (colagenoză), o afecțiune proliferativă (neoplasme febrile). În aceste cazuri, se evidențiază mai bine roadele unei colaborări judicioase și multilaterale, între clinician, specialiști și medici de laborator clinic.

De multe ori, datele epidemiologice, anamnestice, istoricul bolii și examenul bolnavului sunt suficiente pentru a putea preciza nu numai diagnosticul de boală, dar și natura agentului cauzal. Alteori însă, pentru a căuta și a găsi cauza bolii, se folosesc, de la caz la caz, foarte numeroase metode de investigații. Trebuie să se dea precădere metodelor celor mai simple, mai rapide și mai ușor de executat, căci de multe ori acestea permit un diagnostic etiologic rapid. Vom da cîteva exemple disparate, dar edificatoare: un simplu tușeu rectal poate pune un diagnostic de neoplasm, examenul microscopic al unui exsudat faringian poate pune diagnosticul de angină fuzospirilară, un examen sumar de sînge poate pune diagnosticul de leucoză acută, de malarie, de febră recurrentă, de lupus eritematos acut visceralizat etc. În aceste exemple, o serie de examene complicate, greoale, mai scumpe și mai incete, nu ar fi dat decît rezultate negative sau tardive.

Examinarea produselor patologice este deosebit de însemnată căci poate procura informații prețioase asupra bolii, asupra modului de reacție a organismului, asupra stării funcționale a unor organe sau sisteme și mai ales fiindcă poate contribui în mod hotărîtor la diagnosticul etiologic al bolii.

2.1.2. De la produsele patologice către agentul patogen (diagnosticul etiologic al infecției)

2.1.2.1. Reguli generale de conduită

Cercetarea produselor patologice, excretelor și a secrețiilor constituie o obligație absolută pentru toate specialitățile medico-chirurgicale! Toate etapele și operațiile privitoare la cercetarea acestor pro-



duse cer conștiințiozitate, tehnicitate și pricepere profesională (clinică, paraclinică și de laborator), precum și spirit de colaborare între tot personalul angajat în această acțiune.

Lipsa acestor cercetări este regretabilă, iar executarea sau interpretarea lor incorectă este periculoasă !

— Cercetarea produselor patologice urmărește următoarele scopuri : aprecierea modului și gradului de reactivitate a organismului, studiul condițiunilor locale din focarele morbide (inclusiv pH-ul), studiul apariției elementelor anormale (sugestive sau caracteristice pentru o anumită afecțiune), punerea în evidență a anticorpilor specifici și, mai ales, punerea în evidență a însăși agentului patogen sau a produselor lui. Întotdeauna trebuie să se aibă în vedere și bolile febrile neinfecțioase (boli de singe, boli de sistem, neoplasme etc.), care pot printrui dificultăți de diagnostic.

— Produsul patologic examinat trebuie să fie *reprezentativ* și pentru aceasta el trebuie bine recoltat, ferit de contaminări sau denaturări și prelucrat imediat.

— Se va asigura *coordonarea informațiilor clinice*, paraclinice și de laborator, se va asigura *coordonarea tuturor cercetărilor de laborator* (aspect macroscopic și microscopic al produselor, cercetări citologice, microbiologice, morfotinctoriale și culturale ; cercetări hematologice, imunoLOGICE, biochimice, etc.). Se va asigura *legătura bilaterală clinică-laborator-clinică*, rapidă și continuă (cu informarea rezultatelor parțiale de îndată ce sunt cunoscute). Toate aprecierile trebuie făcute *calitativ, cantitativ, și proporțional* (citologie-germeni ; diferenți germeni între ei etc.).

— În privința investigațiilor pentru izolarea agentului patogen, trebuie să se știe unde (poarta de intrare, căile de diseminare, localizările infecțioase : leziuni diverse, metastaze, focare torpide, căi de eliminare etc.) și cînd trebuie căutat (cît de devreme și în anumite momente evolutive, de preferință înainte de instituirea unui tratament antimicrobial).

— Nu este niciodată prea devreme și niciodată prea tîrziu pentru a face o investigație ! Cine nu cauță, nu poate să găsească ! Iar rezultatul, oricare ar fi el, trebuie totdeauna interpretat în funcție de totalitatea factorilor privitor la bolnavul în cauză.

— Trebuie dată o atenție deosebită *modului de recoltare* și de *prelucrare* al produselor patologice. Se vor face aprecieri cantitative și calitative ale acestora. Rezultatele obținute la *examenul microscopic direct* (de multe ori cele mai valoroase) se coreleză cu rezultatele *culturale*. Un rol important îl are *aprecierea rolului patogen* al agentului izolat, la care trebuie să contribuie clinicianul cu patologistul sau personalul de laborator (dacă acesta din urmă nu este un simplu tehnician mai mult sau mai puțin rutinat). În continuare, se face identi-

ficarea agentului patogen și se determină sensibilitatea lui la antibiotice (antibiogramă).

— Găsirea unui agent bacterian, viral sau micotic într-un produs, nu implică *ipso facto* că acesta este agentul patogen cauzal al bolii respective. Urmează ca medicul clinician, eventual sprijinit de noi investigații (de ex., examene histopatologice sau serologice) să rezolve această problemă.

În cazul germanilor izolați din singe, cavități seroase, țesuturi parenchimatoase etc., care în mod normal sunt sterile, diagnosticul este în general ușor de făcut. În cazul germanilor izolați din căile aeriene, digestive, urogenitale etc., unde există de obicei o floră saprofită, mai ales dacă este vorba de germani potențial sau condiționat patogeni, problema este mult mai dificilă; în aceste cazuri diagnosticul trebuie să fie întărit pe baza unor criterii de patogenitate. Principalele criterii de patogenitate, și de multe ori singurele valabile, sunt criteriile clinice.

Caracterul clinic de patogenitate este acela de a produce boală, de a produce tulburări și leziuni. Invazivitatea, virulența, puterea necrozantă, toxică, hemolitică, trombozantă etc. sau cel puțin antigenicitatea și facultatea de a produce anticorpi specifici sunt caracterele care indică, de obicei, patogenitatea unui germen. Aceste caractere nu trebuie confundate cu unele caractere de laborator zise „de patogenitate“ și care nu coincid totdeauna cu acțiunea nocivă a unui germene.

— Fără a putea intra în detaliile tehnice de laborator, aflate în tratatele de specialitate și care trebuie neapărat cunoscute și consultate, menționăm în continuare o serie de date, aparent de detaliu, dar care ni se par foarte importante și care trebuie totdeauna avute în vedere,

Produsul patologic trebuie întotdeauna *recoltat* și *prelucrat* (în special centrifugat) în recipiente *perfect curate* (fără germani morți aderanți la sticlărie, cum se întâmplă dacă se face o sterilizare fără o prealabilă *curățire riguroasă*!). Recipientul trebuie să fie steril. Dacă se recoltează lichide organice, care pot conține fibrinogen, este posibil să se producă o coagulare a produsului. Produsul recoltat trebuie prelucrat imediat (de preferință încă cald), sau, dacă nu se poate face acest lucru, el va fi fie înghețat, fie uscat, fie fixat repede pentru a se evita denaturarea lui. Rareori, se poate recurge la lichide de conservare satisfăcătoare.

Din toate produsele care urmează să fie examineate la microscop, se vor face întotdeauna cel puțin 4 frotiuri (colorate cu Gram, Ziehl, Giemsa și o lamă în plus pentru o eventuală repetare sau o colorare specială). Examenul citologic al celulelor, care se pot găsi în toate produsele patologice, este indispensabil, deoarece el este deseori sugestiv pentru diagnosticul etiologic, iar uneori chiar hotăritor (hemopatii, fenomene LE, neoplasm, paraziți etc.).



Pentru produse neomogene, în special spută, se examinează morfologic, tinctorial și cultural 3—4 porțiuni distincte ale produsului.

Trebuie să se țină seama întotdeauna pentru toate produsele de aspectul *cantitativ*.

Dacă într-un produs patologic, se găsesc bacili acido-alcoolo-rezistenți, examinarea se va repeta, luând toate precauțiile necesare evitării unor erori (de ex., bacili acido-rezistenți de pe robinetul de apă caldă sau de pe sticlăria insuficient curățită).

În anumite cazuri există posibilitatea ca mediul de cultură să fie invadat de un bacil (de ex., proteu), ceea ce poate falsifica rezultatul.

Examinarea produselor patologice trebuie repetată pentru studiul dinamicii bolii și pentru aprecierea efectului terapeutic. După instituirea unui tratament antimicrobian, se va studia prezența, frecvența, proporția și vitalitatea germenilor rămași. Eventual, se apreciază o schimbare a florei bacteriene sau micotice. Este deseori util să se determine în produsele patologice *nivelurile de antibiotic*, care se pot găsi acolo (în singe, urină, L.C.R., bilă, fecale, puroi, spută, exsudate, lichide de punctie etc.).

Este bine ca toate produsele patologice, indiferent pentru ce fel de analiză, să fie *recoltate, transportate și prelucrate în mod steril* (atât pentru ferirea produsului cât și pentru protecția muncii).

În cursul oricărei cercetări, fiecare etapă (alegerea momentului și a locului de recoltare, modul de recoltare, de etichetare, de transport, de prelucrare a produsului patologic etc.) depinde de etapa anterioară și din această cauză, nu se poate vorbi de una mai importantă decât cealaltă, nu se poate spune că examenul macroscopic este mai puțin important decât cel microscopic, că examenul citologic este mai puțin important decât cel bacterioscopic, că examenul cultural este mai important decât acel microscopic etc. Toate etapele cercetării sunt la fel de importante și oricare din ele poate fi, într-o anumită situație, hotărâtoare pentru diagnostic. De aceea, examinările trebuie să fie efectuate cu conștiințoțitate și cu acurateță.

Este o gravă eroare să se considere că un examen cultural este superior unui examen direct și că deci poate dispensa medicul de examinarea microscopică a frotiului; mulți germenii se văd ușor, dar nu cresc pe medii de cultură (parazitul malaric, spirochete), alții cresc numai pe medii speciale (de ex., anaerobii), iar unii germenii nu pot crește, deoarece produsul conține antibiotice.

Aspectul cultural, în cazul unei populații microbiene mixte, nu oglindește, de obicei, proporția reală dintre diferenții germenii, deoarece unii cresc ușor, alții nu cresc deloc, unii invadează mediul (proteu), iar alții împiedică creșterea altor germenii prin produsele lor de metabolism (unii germenii gram-negativi, piocianici).

Eroarea de laborator este deseori mai gravă decât eroarea clinică, deoarece mulți medici acordă laboratorului o valoare exagerată și, în

timp ce examenul clinic este repetat deseori, rezultatul de laborator este luat de obicei drept bun.

„Acei ce opun clinica laboratorului sau laboratorul clinicii nu au pricpeput deloc nici ce este laboratorul, nici ce este clinica“ (Arthus).

2.1.2.2. Lista principalelor produse patologice

Redăm mai departe, în ordine alfabetică, lista principalelor produse patologice, cu cîteva observații pe care le socotim mai importante din punct de vedere practic, fără bineînțeles de a intra în tehnica de lucru ce privește pe medicul de laborator.

Bila. Bila poate fi extrasă din veziculă sau din căile biliare, intraoperator prin punctie veziculară sau prin cateterismul căilor biliare, prin fistulă biliară sau prin tubaj duodenal. Lichidul duodenal este, de obicei, poluat cu conținut gastric (inclusiv germeni bacterieni sau micotici, de obicei, morți) și conține pe lîngă bilă și suc duodenal. Lichidul duodenal poate fi infectat cu germeni (bacterii aerobe și anaerobe, micelii) și infestat cu paraziți (giardii, strongiloides, ascarizi etc.) din duoden sau din căile biliare; el poate conține celule descuamate, mucus și detritusuri de tot felul. Toate acestea pot influența și falsifica considerabil observațiile citologice, parazitare ca și rezultatele bacteriologice calitative, cantitative și culturale, pe care le atribuim bilei. Pentru recoltarea bilei prin tubaj duodenal bolnavul va fi nemîncat, se va utiliza o sondă sterilă; conținutul gastric și apoi, comparativ, cel duodenal vor fi examinate macroscopic, microscopic, se vor face culturi și determinarea pH-ului. Eventual se spală aceste cavități. Se recoltează separat bila A, B și C, comparindu-se calitativ și cantitativ (germeni raportati la volum sau cîmp microscopic) rezultatele obținute cu aceste produse. Astfel, se va putea aprecia de unde provin elementele găsite și, eventual, felul și gradul de infectare sau infestare a căilor biliare. Lichidele extrase trebuie prelucrate imediat, deoarece sururile digestive pot altera considerabil citologia (celule epiteliale descuamate, în picnoză și cariorexis pot fi confundate cu polinucleare alterate și cu puroi !) și pot stînjeni vitalitatea germenilor. La examenul direct, se pot vedea germeni, care nu se dezvoltă însă pe medii uzuale de cultură, deoarece sunt morți și provin din stomac, fie sunt anaerobi sau pentru că pH-ul lichidului sau prezența de antibiotice, administrate oral sau eliminate prin bilă, împiedică creșterea lor. Aprecierea rolului patogen al elementelor găsite prin tubaj duodenal trebuie făcută cu mult simț critic. Dozarea de antibiotice în bila obținută prin tubaj duodenal duce, de obicei, la rezultate discutabile.

Exsudate (nas, faringe, amigdale, etc.). Recoltările se fac steril; se efectuează examene citologice, bacterioscopice, culturale și viruso-

logice. O predominanță de polinucleare pledează pentru infecții bacteriene, în timp ce sărăcia în polinucieare pledează pentru infecții virale. Examenul bacterioscopic direct este indispensabil, deoarece dă indicații asupra abundenței de germeni, asupra felului germenilor observați și asupra proporției dintre ei, ceea ce este cu atât mai important cu cât multe feluri de germeni nu vor crește pe medii uzuale (anaerobi, hemofili, bacili tuberculoși etc.).

În cazul prelevărilor pentru depistarea stării de purtător de bacili difterici sau de streptococi hemolitici sau de stafilococi patogeni etc. și în toate cazurile de angină critematoasă, recoltările trebuie făcute cu tamponul montat (de preferință, muiat în ser de bœuf înainte de autoclavare, căci germenii mai sus citați supraviețuiesc mai mult pe asemenea tampoane).

Dacă bolnavul are depozite, false-membrane, ulcerații sau cripte amigdale și cu puroi, prelevarea la adult se face de preferință cu o ansă de platină rigidă, care se poate insinua sub falsa-membrană. La copii, se folosește tot tamponul, dar se va căuta să se detacheze falsa-membrană, pentru a face prelevarea de sub ea.

Pentru examene virusologice, se pot face amprente de pe coanele nazale (prezența celulelor cu incluziuni permit un diagnostic prezumтив de gripă) sau recoltări cu tamponul udat sau spălături nasofaringiene cu lichide speciale (de ex., Hanks), prelucrate imediat sau congelate. Examenul morfologic al celulelor descuamate, în special prin folosirea tehnicii de imunofluorescență, permite uneori diagnosticul relativ rapid al unor viroze.

Fecale. *Examenul coprologic.* Recoltarea se face direct din rect (la rectoscopie sau prin sondă) sau din scaunul emis spontan. Se face un *examen macroscopic*, apoi se alege pe cît se poate un fragment, care are mai multe șanse de a conține elemente patologice, pentru *examenul microscopic*: morfologic, examen citologic, examen parazitar și al florei microbiene. O preponderență masivă de cocci grampozitivi în grămezi, la un bolnav de diaree, care a fost tratat cu antibiotice cu spectrul larg, asigură de obicei diagnosticul de *enterită stafilococică*, înaintea rezultatului cultural. *Examenul cultural* (coproculturi) și *inoculările* permit izolarea de germenii patogeni (bacterieni, micotici sau virali) și de germenii potențial patogeni. De multe ori, este dificil să se deducă rolul patogen al germenului izolat și să se deosebească un bolnav, de un eliminător de germenii sănătos sau de altă afecțiune.

Scaunul trebuie însămînat imediat sau congelat, căci se denatură repede. Lichidele de conservare au o valoare indoelnică. Lichidele de îmbogățire și mediile selective sunt folosite pentru salmonele, dar mult mai puțin pentru alți germenii.

Pentru dozarea orientativă de antibiotice, se utilizează metoda difuzimetrică față de germenii de referință sau eventual față de tulpina bolnavului.

Lichidul cefalorahidian se recoltează prin punctie rahidiană, lombară sau suboccipitală, după ce în prealabil, prin istoricul bolii și eventual printr-un examen de fund de ochi (atenție la glaucom, dacă se pun picături de homatropină în ochi !), medicul s-a asigurat că bolnavul nu are semne de hipertensiune intracraniană (tumoare cerebrală).

Punția rahidiană, la bolnavii bănuți de meningită, trebuie făcută în poziția culcat; se apreciază (de preferință se măsoară) presiunea lichidului cefalorahidian.

Lichidul cefalorahidian trebuie întotdeauna examinat *imediat*; se apreciază aspectul macroscopic, se face reacția Pandy, se determină albuminorahia, glicorahia, clorurahia, se face examenul citologic bacteriologic și virusologic. Un L.C.R. hemoragic sugerează o leziune vasculară, un L.C.R. purulent — o infecție cu piogeni, un lichid ușor opalescent — o meningită virală, iar unul limpede — o meningită tuberculoasă, leptospirozică sau virală, dar există și excepții. Chiar dacă L.C.R. este limpede se va face, pe lîngă reacția Pandy, o numărătoare de elemente înainte și după adăos de acid acetic (pentru lizarea evenualelor hematii) și se examinează sedimentul centrifugatului (eprubeta perfect *curată* și *sterilă*).

Un L.C.R. cu un sediment cu limfocite adulte și puține polinucleare, care face un văl de fibrină, cu hipoglicorahie sugerează o meningită tuberculoasă, mai rar o toruloză, dar nu alte meningite. Prezența bacililor acidorezistenți în văl sau în sediment (operație care se poate repeta după păstrarea lichidului 2—3 zile la 37°), precum și creșterea acestora în culturile efectuate pe mediul Löwenstein-Jensen, asigură diagnosticul de meningită tuberculoasă. Un L.C.R. limpede sau opalescent cu un sediment (de obicei, exclusiv) de mononucleare („limfocite monocitoide“) pledează pentru o meningită virală. Prezența de germeni (dacă aceștia nu provin de pe sticlă sau din coloranți !) asigură diagnosticul de meningită bacteriană. Culturile din L.C.R. se fac cel puțin pe 3 medii (pentru meningococi și pneumococi, pentru hemofili și pentru bacili tuberculoși). Incubarea se face la 37° (eventual în atmosferă cu 4% CO_2 , iar pentru listerii la rece).

Se va testa sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolați din L.C.R. (uneori se poate face o antibiogramă, însămîntând direct L.C.R., dacă acesta este puternic infectat).

Un L.C.R. clar trebuie întotdeauna însămînat pe mediul Löwenstein-Jensen, pentru ca ulterior să se facă o testare a sensibilității bacililor tuberculoși, dacă aceștia se dezvoltă, în vederea unei corectări eventuale a chimioterapiei instituită precoce pe baza criteriilor prezumtive de meningită tuberculoasă. Singele bolnavului, materialele fecale și L.C.R. vor fi prelucrate, după caz, în vederea unui eventual diagnostic virusologic.

După instituirea unui tratament antimicrobian, la punțile de control, se determină întotdeauna și nivelul de antibiotic din lichid (mai

ales NEI și NEB), controlindu-se la bolnavii oligurici, care primesc doze massive de penicilină intraveneos, dacă nu s-a depășit nivelul periculos de 30—40 u./ml.

Bariera hematoencefalică devine mai permeabilă în inflamație și se restabilește pe măsură ce inflamația se atenuează.

Lichidul de vărsătură trebuie neapărat examinat în cazul gastro-enteritelor acute, a intoxicațiilor și a toxinfecțiilor alimentare, deoarece acest examen poate da indicații mai prețioase în privința etiologiei (toxine, germeni etc.) decât examenul scaunului.

Lichidul pleural, peritoneal, sinovial etc. Toate aceste produse se examinează după aceleași principii ca și L.C.R. (examen macroscopic, microscopic direct citobacteriologic și cultural) cu următoarele două observații suplimentare: recoltarea trebuie, uneori, făcută pe citrat de sodiu sau alt anticoagulant, deoarece dacă lichidul conține multă fibrină, se încheagă și prinde în rețeaua de fibrină o serie de elemente figurate, falsificând astfel numărătoarea și examenul citologic; trebuie să se dea o atenție mai mare examenului citologic și în special căutării celulelor neoplazice, care se pot găsi în aceste lichide, mai ales în cazul neoplasmelor febrile, care simulează diferite infecții.

Din lichidul sinovial se pot izola unele elemente caracteristice pentru poliartrita cronică evolutivă (ragocite).

Piele (produse patologice recoltate din elemente eruptive cutanate). Aspectul macroscopic al unor erupții este deseori caracteristic pentru o anumită boală (de ex., rujeolă, varicelă, variolă etc.). Eruptia din scarlatină poate fi stinsă, în vecinătatea unei injecții intradermice, de serul de convalescent sau, cum se recomandă astăzi, de gammaglobulinele umane standard. În elementele eruptive de tip microembolic (meningococemii sau septicemii cu alți germeni), ca și în pustule și vezicule, agenții patogeni trebuie căutați în profunzimea leziunilor atât direct microscopic, cât și prin culturi. Examenul citologic poate evidenția aspecte caracteristice pentru unele viroze: celulele gigante cu nuclei lobati sau nuclei mulțipli (varicelă, herpes zoster și herpes simplu; niciodată în variolă) sau celule cu incluziuni citoplasmatici Guarnieri (variolă).

Puroiul poate fi obținut — prin punctie, incizie sau deschidere spontană — din abcese, colecții, empieme, otite, sinuzite supurate, focare de osteomielită, fistule, secreții, surgeri purulente (surgeri uretrale, din colul uterin etc.). De preferință, se examinează puroiul extras prin punctie sau imediat după o deschidere chirurgicală sau spontană a unei colecții, deoarece este mai reprezentativ. Dacă obținerea puroiului pe aceste căi nu este posibilă, se poate examina și puroiul obținut din surgeri purulente mai vechi, cind însă se pot găsi pe lîngă (sau chiar în locul) agentului patogen și alți germeni de suprainfecție.

Simpla evidențiere a puroiului într-un focar are o importanță considerabilă de diagnostic și impune măsuri terapeutice speciale (drenarea focalului).

Indiferent de unde, cum și cu ce ocazie se obține puroi, se face întotdeauna un examen citobacteriologic (și uneori micologic) direct, pentru aprecierea reacției citologice, a bogăției infecției și a aspectului morfologic și tinctorial al germenilor. Se face o antibiogramă „globală” (chiar dacă rămine neutilizată) și însămînțări pe medii diverse (aerobe și anaerobe). În supurații de lungă durată, medicul se va gîndi și la posibilitatea infecțiilor cu micobacterii și la infectii fungice. Dacă se obțin culturi microbiene, se fac întotdeauna antibiograme cu germenii izolați. Această atitudine trebuie să intre în reflexul oricărui medic, indiferent de specialitatea sa (internist, pediatru, chirurg, ginecolog, obstetrician, otorinolaringolog, oftalmolog, dermatolog, stomatolog etc.).

Secreții și surgeri. În examenul acestor produse se vor respecta regulile generale menționate anterior ale examenului cantitativ și calitativ macroscopic, microscopic, citologic, bacterioscopic și cultural. Se măsoară volumul produsului și se apreciază cantitativ elementele care se găsesc acolo: serozitate, sînge, fibrină, mucus, secreții diverse, celule de diferite tipuri, leucocite, puroi, bacterii etc. Pentru examenul cultural, se folosesc diferite medii, în funcție de germenii suspectați (cocci, bacili, aerobi, anaerobi, bacil Koch, fungi etc.). Examenele trebuie repetate pentru a avea o imagine dinamică a evoluției bolii, fie spontană, fie sub tratament.

În infectii uterine, bolnava trebuie examinată la masă, cu specul, fundurile de sac vor fi bine șterse, ca și orificiul colului uterin cu un tampon steril și apoi se recoltează din col (eventual, după ce s-a exercitat o presiune pe fundul uterului). Se fac frotiuri și culturi aerobe și anaerobe (pentru clostridii).

În privința cercetării (și dozării) de antibiotice în aceste produse, după instituirea unui tratament, este de observat că atît timp cît produsul conține sînge sau leucocite, este probabil că și concentrația de antibiotic să fie relativ ridicată, aproape ca aceea din sîngere circulant. Dacă produsul examinat este compus dintr-o secreție celulară (glandulară): mucus, salivă, secreția plexurilor coroide (L.C.R.), lîbilă, lapte etc., concentrația de antibiotic este în funcție de coeficientul de epurare a glandei respective față de antibioticul în cauză, fără a putea depăși un anumit prag, chiar dacă concentrația sanguină de antibiotic este foarte mare. Pentru dozarea antibioticelor în cantități mici de produs, se recurge la metoda difuzimetrică (vezi 4.2.3.).

Sînge, ser, măduvă osoasă. Examenele curente, ca numărătoarea și formula hemoleucocitară, viteza de sedimentare a hematiilor etc., permit deseori punerea rapidă a unui diagnostic de boală de sînge și dau întotdeauna indicații prețioase pentru foarte multe alte boli, inclusiv unele infecții.

Examenul microscopic al centrifugatului de sînge lacat permite deseori diagnosticul rapid al parazitemiei din trichinoză și filarioză. Studiul microscopic (după colorarea cu Giemsa sau alt colorant de acest fel și colorare Gram) al concentratului leucocitar permite decelarea de



celule LE și mase hematoxilinice în lupusul eritematos visceralizat, rareori se pot vedea celule neoplazice și germeni (în cazul bacteriemii masive). În cazul decelării de germeni pe frotiu, trebuie înălțaturată posibilitatea unei contaminări accidentale în timpul manoperelor și, mai ales, nu trebuie să ne lăsăm înșelați de germenii care se pot găsi pe sticărie sau în coloranți! Aspectul morfotinctorial al germenilor are mare însemnatate de diagnostic, dar deși dă indicații prețioase, totuși nu precizează de obicei nici numele agentului patogen și, bineînțeles, nici sensibilitatea lui la antibiotice. În *picătura groasă* de singe se pot găsi, de asemenea, bacterii, precum și plasmodiul malariei, tripanosome și spirochete. În cazul parazitcelor amintite mai sus, numai aceste examene permit un diagnostic etiologic rapid și de certitudine, ceea ce nu se poate obține prin nici o altă metodă.

În serul bolnavului (cu care se efectuează numeroase examene biochimice) se pot decela anticorpi specifici (prin seroreacții), care constituie argumente foarte valoroase privind contacte (eventual anterioare) dintre macroorganism și diferenți agenți bacterieni (seroreacții diverse, antistreptolizine O, anticorpi antituberculoși etc.), agenți virali, micotici și parazitari. Anticorpii specifici constituie argumente puternice în privința existenței unor infecții recente (sau în curs de dezvoltare), atunci cind titrul anticorpilor este foarte mare, cind titrul prezintă o creștere dinamică în boală și în convalescență și mai ales cind se poate decela succesiunea de anticorpi specifici IgM și apoi IgG (în infecțiile locale tegumentare și ale mucoaselor sănătoase și anticorpii IgA). În ser, se mai poate decela factorul reumatoid în poliartrita cronică evolutivă și altele.

Izolarea și cultivarea agenților patogeni bacterieni din singe se face prin hemoculturi, a virusurilor prin inoculați pe oul embrionat de găină, la animale de laborator și pe culturi celulare. Agentul patogen al hepatitei serice sau un antigen în strinsă relație cu acest virus (antigenul Australia = Antigen Au/SH = antigenul hepatitei B) poate fi pus în evidență în ser prin precipitare în gel în prezența unui anticorp (dublă difuziune în gel sau electroforeză), prin fixare de complement sau prin microscopie electronooptică.

Hemocultura. Izolarea și cultivarea germenilor din singe se face prin hemocultură (de obicei, cu singe venos, mai rar arterial, excepțional cu singe și pulpă din măduva osoasă).

Momentul recoltării trebuie ales cât mai devreme în cursul bolii și în momentul cind singele poate fi mai bogat infectat (ascensiune termică, frison, după efort fizic, după mese în cazul infecțiilor digestive sau după ce s-au exersat presiuni asupra unui focar infecțios : palpări intempestive, extrageri dentare, examen genital la femeie, cateterism ureteral etc.). Se contraindică, ca fiind periculoasă, producerea voită de bacteriemie prin splenocontracție sau altă manoperă cu același rezultat. În perioadele mai înaintate ale unor boli, sănsele de reușită ale

hemoculturii scad și germenii se pot cantona în diferite țesuturi (deseori, în măduva osoasă).

Având în vedere valoarea deosebit de mare a hemoculturii în diagnosticul unor boli, trebuie practicate întotdeauna hemoculturi, chiar dacă bolnavul nu se află într-un moment favorabil. Într-o suspiciune de endocardită se recoltează 3 hemoculturi în timp de 24 de ore, timp de 3 zile consecutive. Cind este posibil, se va recolta singe din vasul tributar focalului infecțios. Prelevarea singelui se face *strict aseptic*, folosind, cind este posibil, unul din dispozitivele imaginate pentru o recoltare „închisă“ („venule“ sau baloane cu ace montate de diferite tipuri).

Cantitatea de singe recoltat pentru hemocultură este de 10—20 ml (pentru a mări şansele de a găsi germeni viabili), însămîntindu-se într-un volum de 10—20 ori mai mare de mediu de cultură, eventual repartizat în mai multe conținătoare. Pentru a înlătura factorii antimicrobieni (fagocitoză, alexină, anticorpi, eventual antibiotice etc.) se poate dilua mult singele în mult mediu de cultură lichid sau solid (geloza topită și menținută la 45—48°, pînă la adăugarea singelui și apoi turnată în cutii Petri sau menținută în tuburi în condiții de anaerobioză) sau se poate adăuga polianetol sulfonat de sodiu (Lycoid), în diluție finală 1/2 000 — 1/10 000 sau se poate însămînta numai un triturat de cheag sau se pot însămînta pe un mediu solid germenii rămași pe membrană de „milipor“ prin care s-a filtrat singe hemolizat.

Ultimele metode se pretează și la o apreciere cantitativă a germenilor și la recunoașterea unor infecții mixte. Fiind însă mai laborioase, sunt mai rar utilizate.

Nu se vor administra antibiotice sau chimioterapice decît după recoltarea hemoculturilor (ca, de altfel, și a uroculturilor, biliculturilor, coproculturilor etc.). Totuși, dacă bolnavul a primit antibiotice, se intrerupe administrarea acestor substanțe timp de 24—48 de ore, după care se fac recoltările. Singele prelevat pentru hemocultură se diluează 1/40—1/100 cu mediul de cultură repartizat în mai multe conținătoare, pentru a dilua pe cit posibil antibioticul care se găsește în singe. Folosirea unor substanțe „neutralizante“ (acid paraaminobenzoic pentru sulfamide, penicilinază pentru penicilină G și V și ampicilină; cisteina pentru streptomycină sau sulfatul de magneziu pentru tetraciclină) nu mărește decît parțial (și numai pentru substanțele citate mai sus) şansele de a obține culturi pozitive în timpul tratamentelor cu antibiotice.

Neexistînd un mediu „universal“, pe care să crească bine toți germenii care pot fi găsiți în singe, se recurge, de obicei, la medii lichide (bulion simplu, bulion glucozat sau altele mai bogate), care prin adaosul singelui de la bolnav constituie un mediu mulțumitor pentru majoritatea germenilor ce pot fi izolați. Uneori, se folosesc medii cu tioglicolat de sodiu, medii semilichide, mediul Sabouraud (în micoze viscerale), Löwenstein, Youmans etc. (pentru bacilul Koch) etc. Pentru izolarea brucelelor, incubarea se face în atmosferă cu 5—10% CO₂.



Se mai pot face inoculații în oul embrionat de găină, care constituie un mediu aproape universal (bacterii aerobe și anaerobe, bacili Koch, bacil tularemic, rickettsii, spirochete și leptospire, micoplasme etc.), dar necesită un volum mare de muncă și o tehnică migăloasă. Urmărirea în timp a hemoculturilor (10—30 de zile, la nevoie), prelucrarea lor, izolarea și identificarea germenilor, aprecierea rolului patogen al germenilor izolați și determinarea sensibilității lor la antibiotice, trebuie făcute cu toată conștiința și acurateță.

Medicul de laborator trebuie să țină permanent contactul cu clinicianul pentru a-l înștiința cât mai repede de fiecare dată cînd obține date noi; germeni văzuți la examenul microscopic direct și după coloare, germeni cultivati, sensibilitatea lor la antibiotice și, în fine, în ultimul rînd, identificarea lor. El trebuie să discute posibilitatea unei „suprainfecții” sau a unui germen „nepatogen”.

Pentru dozarea antibioticelor în singe sau în ser (ca de altfel și în alte lichide, secrete și exsudate) se vor consulta lucrările de specialitate (pentru orientare, vezi capitolul 4.2.3.). Se vor determina nivelul de eficiență inhibitorie (NEI) și de eficiență bactericidă (NEB), și, eventual, concentrațiile de antibiotic (mcg/ml, sau u./ml). Aceste date se raportează la cel puțin două intervale dintre prizele de medicament (niveluri maxime și minime); determinările se vor repeta pe parcurs, pentru controlul și eventual, corectarea tratamentului.

Spută și secretei bronșice. Examenul corect al sputei este dificil din mai multe motive: este greu să se obțină un produs strict reprezentativ, necontaminat cu flora din gură și din căile respiratorii superioare; germenii patogeni căutați se află deseori prinși în mase de mucus și fibrină; unii germeni sunt mai greu de văzut și de cultivat (hemofili, bacil Koch); în cazul unei flore mixte nespecifice este greu să se aprecieze rolul patogen al fiecărui germen în parte.

Sputa se recoltează într-o cutie Petri sterilă, de preferință dimineață și după ce bolnavul și-a clătit gura, dar nu a mîncat.

Pentru a obține probe mai sigur reprezentative, se poate recurge la „tamponul laringian” sau la un tampon, condus pe un apăsător de limbă pînă să-l depășească puțin, în așa fel încît să poată fi adus în dreptul laringelui, fără să fie contaminat de salivă. Limba trebuie trasă puternic în afară, fiind menținută cu o batistă curată sau cu o bucată de tifon, pentru a ușura accesul la regiunea supralaringiană. Bolnavul face o expirație bruscă și puternică (fără să tușească) proiectând astfel pe tampon secreția traheobronșică. Se mai poate recurge la o spălătură bronșică prin punctie traheală sau la un aspirat bronșic în cursul unei bronhoscopii. La aceste metode de excepție se recurge, în special, în afecțiuni prelungite, recidivante sau cronice (bronșiectazii, tuberculoză, procese proliferative).

Examenul macroscopic este indispensabil, el fiind urmat de examenul microscopic, citologic, bacterioscopic și cultural (calitativ și cantitativ), apreciindu-se totodată și proporția dintre diferitele elemente patologice.

În afecțiuni acute, bolnavul poate expectora, deseori mulaje bronșice, spute hemoptoice sau spute numulare, în care agentul patogen este găsit și recunoscut relativ ușor. Dacă sputa este amestecată cu salivă, se observă de obicei o citologie variată cu celule epiteliale și o floră polimorfă, abundentă și nereprezentativă. În aceste cazuri, dopurile bronșice, masele mucoase, mucofibrinoase sau mucopurulente se spală în mod repetat în ser fiziologic, apoi se disociază bine și se examinează microscopic; se compară între ele cel puțin trei preparate făcute din porțiuni diferite.

Uneori, se recurge la o omogenizare a sputei cu fermenti sau cu substanțe muco- și fibrinolitice. Omogenatul se centrifughează, se examinează microscopic și se fac culturi din sediment.

În afecțiuni cronice sau cu recăderi multiple, sputa are o floră mixtă și complexă (cocci, bacili, spirili, fungi etc.) și este greu să se poată preciza care germeni sau asociatie de germeni sau ce factori alergici sunt responsabili de boala.

În afecțiuni bronhopulmonare repetitive, infecțiile pot fi întreținute de scurgeri provenite din focare nazofaringiene sau sinuzale și, în aceste cazuri, se fac examene paralele atât din secrețiile nazofaringiene, cât și din spută.

În spută se pot găsi multe feluri de agenți patogeni, ca: pneumococi, streptococi, hemofili, bacili gramnegativi etc. și chiar paraziți. Este foarte importantă cercetarea bacteriologică și prin culturi a bacililor hemofili (pentru diagnosticul etiologic al unor afecțiuni), a stafilococilor, klebsielelor și a altor bacili gramnegativi, precum și a bacililor tuberculoși, care *necesită întotdeauna executarea ulterioară a unor antibiogramme*.

Antibiogrammele se fac cu culturi microbiene pure. Antibiogramma „globală“ este înșelătoare și, din această cauză, este de obicei contraindicată. În cazul bacililor tuberculoși se cercetează atât gradul de rezistență, cât și procentul mutantelor rezistente, care nu trebuie să depășească, pentru ca un tuberculostatic să fie activ, o anumită concentrație critică de rezistență și o anumită proporție critică de mutante rezistente (vezi cap. 2.2.3. și 4.1.12).

Sucul gastric se cercetează (în afara examenelor de secreții) și pentru prezența bacililor tuberculoși și a celulelor neoplazice (examen microscopic în lumină ultravioletă, a sedimentului de centrifugă obținut după o administrare de 2-3 zile de tetraciclină).

Tesuturile recoltate prin biopsie sau puncție-biopsie (ganglionare, medulare, musculare, pleurale, sinoviale, hepatice sau din oricare alt țesut sau organ). Acestea sunt supuse la examene histopatologice, oncologice,



hematologice, parazitologice, bacteriologice, micologice și altele. Prima condiție este să se poată recolta un fragment reprezentativ și suficient de mare (de ex., cind se bănuiește o periarterită nodoasă, nu este suficient să se obțină un fragment de mușchi cu fibre musculare, dar trebuie neapărat ca fragmentul să conțină și arteriole). Fragmentul recoltat poate fi utilizat pentru amprente (examen citologic orientativ, paraziologic și microbiologic). Uneori, fragmentul recoltat și prelucrat steril este divizat în trei fragmente: unul pentru *examenul histopatologic*, altul pentru *examenul cultural* (pe diferite medii de cultură) și ultimul pentru inoculări la animale și eventual pe culturi celulare.

Pentru dozarea orientativă de antibiotice în țesuturi se utilizează metoda difuzimetrică, comparând țesutul (golit de sînge prin aplicarea lui pe o hîrtie de filtru) cu singele bolnavului recoltat în același moment. Dacă nivelul de antibiotic din țesut este egal sau mai mare cu acela din sînge, se poate deduce că difuziunea antibioticului este bună sau chiar că antibioticul se concentrează în țesut; dacă nivelul din țesut este mult mai mic, se poate deduce că difuziunea este slabă sau chiar nulă, neputîndu-se să ceea ce se datorează antibioticului aflat în resturile de sînge rămase în țesut sau antibioticului din țesut.

Urina. Urocultura. Examenul minimal al urinii ar trebui să cuprindă cercetarea albuminei, a glucozei, a sedimentului, a pH-ului și efectuarea uroculturii cantitative pe medii solide, la care se adaugă, după caz, cercetarea corpilor cetonici, a pigmentelor, a densității urinare etc.

Urina ar trebui recoltată întotdeauna în conținătoare sterile, schimbate cel puțin o dată la 24 de ore. Urinarele (și sondele), manipulate obligatoriu de către personalul medical și ajutător cu mănuși, trebuie sterilizate după utilizare, deoarece ele constituie de multe ori principalul mijloc de răspîndire a germenilor rezistenți, care determină infecții intraspitalicești.

Pentru unele cercetări biochimice, pentru determinarea densității urinare și pentru cercetarea bacililor tuberculoși, se va lucra cu urina din 24 de ore, pentru restul cercetărilor se va utiliza *urina proaspăt* emisă, de preferință dimineața la cel puțin 4 ore după micăjuna precedentă. Pentru examenul sumar de urină, în special pentru sediment și pentru urocultură, recoltarea se face obligatoriu într-un *vas curat și steril*, prin una din următoarele trei metode :

a) Recoltare curată, „din zbor“, din mijlocul jetului urinar direct într-un vas steril cu gura largă (metodă uzuală de recomandat, mai ales dacă pacientul este bine instruit și dacă el poate coopera). Pacientul (sau pacienta) va urina numai după o prealabilă toaletă exterioară minuțioasă cu apă și săpun, insistîndu-se în regiunea meatului urinar, iar la femeile care prezintă surgeri, numai după ce s-a plasat în vagin un tampon steril.

b) Puncție suprapubiană, care asigură condiții bacteriologice ideale de recoltare.

c) Sondaj vezical sau cateterism uretral, la care se recurge numai cînd celelalte metode nu sunt aplicabile. Avind în vedere cvasicertitudinea infectării căilor urinare cu germenii din porțiunea anterioară a uretrei, recomandăm insistent să se renunțe la sondaj. Dacă totuși sondajul vezical se face, se vor instila în vezică și uretră, după recoltarea urinei, cîțiva mililitri dintr-o soluție sterilă 1% de neomicină sau de kanamicină sau de gentamicină sau nitrat de argint soluție 1/10 000 — 1/5 000, în apă distilată sau un alt dezinfecțant bactericid cu acțiune asupra florei gramnegative ca de ex., clorhexidină (Hibitane).

Pentru depistarea infecțiilor urinare (asimptomatic), recomandăm utilizarea unor teste rapide de orientare (testul catalazelor, al tetrazonului etc.), examenul microscopic al urinei native și al sedimentului colorat sau însămîntarea unui volum fix de urină pe o suprafață determinată de mediu de cultură. Încă și mai simplu, se însămîntează urina pe o suprafață de 10—15 cm² de mediu de cultură și se scurge apoi imediat; dacă după 24 de ore s-au dezvoltat colonii total confluente, aceasta corespunde cu o urină care conține pe ml peste 10⁷ germenii, dacă coloniile nu sunt complet confluente urina conține cca 10⁶, dacă coloniile sunt foarte dese, dar nu de tot confluente, urina conține cca 10⁵,

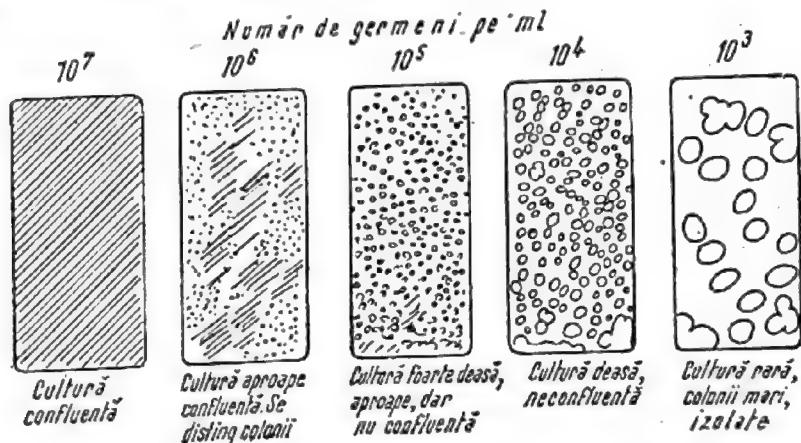


Fig. 6. — Lame încărcate cu geloză nutritivă, muiate repede în urină, care conțin concentrații diferite de colibacili.
Aspect după 24 de ore de incubație.

dacă există numeroase colonii izolate aceasta corespunde cu cca 10⁴, iar dacă sunt colonii izolate numărul germenilor este de cca 10³ (fig. 6).

Dacă urina a fost recoltată și prelucrată corect, un număr mare de germenii, peste 100 000/ml (10⁵), pledează puternic pentru o infecție de urină, iar un număr mic, sub 10 000/ml, pledează împotriva unei in-



fecții urinare. Între aceste limite există o oarecare nesiguranță, care trebuie studiată și interpretată de la caz la caz ; urocultura va fi repetată.

Bineînțeles, în cazul germanilor specifici (bacil Koch, tific, gonococ etc.), chiar și un număr foarte mic de germani este semnificativ.

Urina, ca și toate celelalte produse, trebuie examinată imediat. *Examenul să se facă în primele 20—60 de minute de la recoltare.*

Se fac întotdeauna examene directe macroscopice și microscopice, precum și culturi, folosind diferite medii de cultură, dintre care nu trebuie să lipsească mediile solide cu sânge și mediile diferențiale pentru enterobacteriacee. În anumite cazuri, se recurge la tehnici și medii speciale, ca de pildă mediul Sabouraud pentru infecții micotice, mediul Löwenstein-Yensen pentru infecții tuberculoase, mediul cu apă tamponată și ser de iepure pentru infecții cu leptospire (pe care se însămînează urina, după o alcalinizare prealabilă, făcind bolnavul să ingere bicarbonat de sodiu) etc.

Uneori, cultura este completată cu inocularea urinei ca atare sau a sedimentului urinar, la animale de laborator:

În cazul uroculturilor pozitive, se face antibiograma cu germanii izolați. Dacă urina este puternic infectată, se poate însămînța chiar urina ca atare. Se va ține seama de pH-ul urinar, care are mare importanță în alegerea și conduită tratamentului cu antibiotice (vezi cap. 2.2.3. și 4.1.11).

Pentru dozarea antibioticelor în urină, având în vedere concentrațiile mari care se întâlnesc de obicei, se lucrează cu urina diluată 1/10 sau chiar mai mult.

2.1.3. De la agentul patogen la sensibilitatea lui la antibiotice. Investigații speciale de laborator

Deși multe infecții se vindecă spontan sau prin asanarea focarelor infecțioase sau prin alte mijloace medicale, determinarea sensibilității agentului patogen la antibiotice și chimioterapice (antibiograme, determinare de CMI și CMB) poate constitui o informare eventual utilă, uneori chiar indispensabilă pentru tratamentul antiinfecțios.

În infecțiile acute și autocurabile (ca în multe infecții virale), în infestații parazitare, în infecții cu germani de sensibilitate constantă la antibiotice sau cel puțin previzibilă, determinarea sensibilității la antibiotice este de multe ori inutilă, prea laborioasă, prea înceată, imposibilă sau inoperantă.

În tuberculoză, având în vedere incetineaala cu care cresc bacilii tuberculoși și durata de timp îndelungată necesară obținerii unei anti-

biograme, sistem nevoiți să incepem tratamentul antituberculos pe bază de prezumții și deducții logice. Abia după obținerea sensibilității bacteriorilor tuberculoși, izolați cu aproximativ 2 luni în urmă, vom putea eventual să ne felicităm de alegerea terapeutică făcută sau să îndreptăm și să completăm tratamentul antituberculos, mai ales în privința alegerii tuberculostaticelor de rezervă, în așa fel încât să asigurăm administrarea concomitentă a cel puțin două, de preferință mai multe, tuberculostatice active față de tulpina în cauză.

Uneori, diagnosticul bolii este suficient pentru cunoașterea totală și a agentului patogen specific a cărui sensibilitate la antibiotice poate fi bine cunoscută și practic constantă (de ex., erizipel, scarlatină, lues florid, antrax, tifos exantematic și chiar febră tifoidă, bruceloză și multe altele).

Alteori, aspectul microscopic, morfotinctorial al agentului patogen în produsele patologice, este suficient pentru a-l recunoaște și pentru a institui, de la început, un tratament antimicrobian rațional (de ex., pneumococ, neisserii, bacteridie cărbunoasă etc.). Dacă însă agentul patogen este un stafilococ sau un bacil gramnegativ (sau un bacil alcoolo-acidorezistent), trebuie neapărat să se facă culturi și antibiograme (fie pentru instituirea de la început a unui tratament științific, fie pentru corectarea tratamentului deja instituit), deoarece acești germeni pot prezenta o mare varietate (și variabilitate) a sensibilității lor față de antibiotice. Deși datele din literatură au o valoare informativă de netăgăduit, totuși ceea ce interesează în special, pe medicul practician, este sensibilitatea particulară a germenului în cauză, precum și nivelurile antimicrobiene, care se pot obține la bolnavul respectiv.

Deși nu poate avea decât o valoare relativă, mai degrabă informativă, vom reda în cap. 2.2.3., sub formă de tabele, sensibilitatea cîtorva specii microbiene la principalele antibiotice, precum și nivelurile care se pot obține în sînge, urină, bilă și L.C.R., cu aceste antibiotice.

În infecțiile cu germenii potențial patogeni, în infecții mixte, în asociații bacteriene sau asociații viro-bacteriene sau mico-bacteriene, este de obicei dificil să se poată stabili rolul etiologic al fiecărui fel de germen izolat de la bolnavi și, din această cauză, valoarea antibiogramei poate fi criticabilă, iar medicul practician trebuie să facă dovedă de simt critic, de bun simt (uneori și de noroc !), pentru alegerea celui mai indicat antibiotic.

Uneori, punerea în evidență a unui titru ridicat de anticorpi față de un anumit germen, indică rolul lui patogen. Acest criteriu este deseori folosit în studiul florei bacteriene și micotice din bronșitele cronice și din infecțiile urinare.

În cazurile în care există o infecție mixtă, este necesar să se studieze separat sensibilitatea la antibiotice a fiecărui germen în parte.

Pentru instituirea unui tratament antiinfecțios etiotrop științific, în cazurile problemă, trebuie să se izoleze și să se studieze agentul



infecțios. Trebuie să se studieze sensibilitatea, respectiv rezistența agentului patogen, față de substanțele antiinfecțioase.

Studierea sensibilității germenului față de antibiotice (antibiograma) trebuie întreprinsă, de multe ori, chiar pe simpla bănuială că germenul este patogen și este responsabil de boala în cauză, înainte de a se face identificarea lui.

De asemenea, trebuie să se studieze reacția organismului și eventualele fenomene alergice față de substanțele antiinfectioase, pe care medicul ar dori să le utilizeze.

Studiul sensibilității unui germen față de antibiotice și chimioterapice, se limitează de obicei în practica laboratoarelor de clinică la antibiograma clasică și, mai rar, la concentrația minimă inhibitorie (bacteriostatică și, eventual, bactericidă) de antibiotic sau chimioterapic în condiții standard (CMI și CMB).

Uneori, este necesar să se studieze, de asemenea, posibilitatea unor rezistențe încrucișate între mai multe antibiotice, precum și eventualele fenomene de antagonism, sinergie, adiție sau indiferență între antibioticele asociate.

În unele cazuri particulare, este necesar să se studieze influența pH-ului și a compoziției mediului de cultură (în special a mediilor bogate în proteine) asupra concentrației minime inhibitorii, precum și durata minimă de contact între germen și antibiotic, pentru a se obține un efect bactericid. În sfîrșit, se mai poate studia omogenitatea populației microbiene în privința sensibilității ei la antibiotice, viteza, gradul și rația de producere a mutantelor rezistente.

Antibiograma (studiul sensibilității unui germen față de mai multe antibiotice sau chimioterapice) trebuie executată în condiții standard, cu respectarea strictă a unor reguli practice și a unei tehnici riguroase (vezi și cap. 4.2.1.).

Antibiograma trebuie executată cu o cultură *microbiană pură de germenii de aceeași vîrstă* (practic se utilizează culturi de 18–24 de ore, adică germenii care au ajuns la sfîrșitul fazei logaritmice de multiplicare). Bogăția inoculului, mediul de cultură, antibioticele folosite, tehnica propriu-zisă și modul de citire au toate o mare însemnatate. Numai prin respectarea riguroasă a unei tehnici precise se pot obține rezultate reproductibile și se vor putea evita, ulterior, unele erori grosolane de interpretare și, implicit, unele erori în instituirea tratamentului.

Antibiograma „globală”, efectuată cu un amestec de germenii de diferite feluri, este de obicei contraindicată, deoarece expune la multe erori. De preferință, se fac antibiograme separate pentru fiecare germen în parte. Numai în cazurile în care există o infecție mixtă într-o regiune, de obicei, sterilă (de ex., abces cerebral, abces pulmonar, abces hepatic sau renal, focar de osteomielită etc.), executarea unei antibiograme „globale” poate fi, în parte, justificată prin obținerea rapidă a unor informații prețioase. Executarea unei antibiograme „globale” pe flora

intestinală (din scaun) este nelogică și sigur dăunătoare, dacă pe rezultatul ei se va institui un tratament cu antibiotice! (se poate uneori combate cu folos un germen patogen, dar este periculoasă și condamnabilă suprimarea florei saprofite, care asigură un echilibru biologic necesar stării de sănătate).

Care sunt antibioticele care trebuie utilizate în executarea unei antibiogramme? De cele mai multe ori, medicul practician avizat, pe baza examenului său clinic, ajunge ușor la un diagnostic de afecțiune și, deseori, chiar și la unele prezumții în privința agentului etiologic și chiar la sensibilitatea probabilă a agentului față de cîteva antibiotice. El poate cere o antibiogramă limitată numai la 3—4, cel mult la 6, dintre antibioticele între care ezită. Este inutil să se facă o antibiogramă față de antibiotice de care nu dispunem. „Trusa mică de uz curent“ a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului, care conține ampicilină, cloramfenicol, eritromicină, kanamicină, oxacilină, penicilină, streptomicină și tetraciclină este, de obicei, suficientă pentru majoritatea infecțiilor cu germeni grampozitivi și negativi. În cazul infecțiilor urinare, se poate recurge în plus la „trusa infecțiilor urinare“ (colisită, nitrofurantoină, acid nalidixic și sulfizoxazol); pentru infecțiile stafilococice (mai ales la bolnavi, care au mai fost tratați cu antibioticele uzuale), se poate recurge la trusa suplimentară specială pentru aceste infecții (lincomicină, novobiocină, pristinamicină și rifamicină sau, mai bine, rifampicină).

Atragem atenția că testarea la un singur reprezentant al unei familii de antibiotice, are valoare orientativă și pentru ceilalți membri ai familiei. Astfel, testarea cu eritromicină are o valoare orientativă și pentru celealte antibioticice macrolide (carbomicină, oleandomicină, spiramicină); testarea cu oxacilină are valoare și pentru celealte peniciline semisintetice, rezistente la betalactamaze (meticilină, cloxacilină, dicloxacilină etc.); testarea cu penicilină G — pentru penicilină V; testarea cu streptomicină — pentru dihidrostreptomicină; testarea cu tetraciclină — pentru toate celealte tetracicline (clortetraciclină, oxi-tetraciclină, rolitetraciclină, metacilină, demetilclortetraciclină, deoxi-tetraciclină etc.).

Pe lîngă aceste antibiotice și chimioterapice, începe din ce în ce mai mult să se impună necesitatea testării germenilor (atît grampozitivi, cît și gramnegativi) față de amestecul de trimetoprim cu sulfametoxyzazol (Septrin).

Antibiogramma clasică, așa cum este ea executată de obicei, arată care sunt, față de germenul în studiu, antibioticele foarte probabil inutilizabile și care sunt acelea care ar putea fi eventual sau chiar probabil active la bolnav.

Pentru evitarea unor erori de interpretare, recomandăm călduros ca rezultatele să fie exprimate pe cît posibil în CMI (eventual și CMB). Pentru detalii privind executarea antibiogramelor, se va consulta cap. 4.2.1.



În cazuri speciale, precum și pentru interpretarea și folosirea antibiogramelor, se va consulta cap. 3. 1., privitor la alegerea metodelor de tratament, precum și tabelele privitoare la nivelurile antimicrobiene, care se pot obține cu antibioticele uzuale în singe, urină, bilă și L.C.R. față de cîțiva germeni mai ales întlniți (vezi cap. 2.2.3. și 4.1.).

ACESTE tabele au doar o valoare orientativă, deoarece atît sensibilitatea diverselor tulpini microbiene la antibiotice, cît și nivelurile de antibiotic, care se pot obține la bolnavi, variază în largă măsură de la caz la caz.

2.1.4. Cercetarea stării de alergie la medicamente

Utilizarea preventivă și curativă de produse biologice și în special de seruri eterologe, precum și utilizarea din ce în ce mai largă de antisепtice, chimioterapice și de antibiotice au dus la alergizarea unui procent însemnat din populație.

Un individ alergic la o substanță este expus la două situații, care pot fi deosebit de grave, și anume : cu ocazia reintrării sale în contact cu alergenul, se pot declanșa, pe de o parte, accidente alergice grave, (febră, edem angioneurotic, edem de glotă, crize de astm și dermite medicamentoase sau de contact, erupții de diverse tipuri, fenomene hemoragipare sau, eventual, soc anafilactic grav sau chiar mortal), iar, pe de altă parte, bolnavul *nu mai poate beneficia de medicamentul alergizant*. Din aceste motive, chiar înainte de a începe un tratament, ar fi de dorit să se poată diagnostica o eventuală stare alergică.

În cazul apariției unor accidente eventual alergice (și în această categorie intră afecțiuni, care pot simula o boală infecțioasă, ca de exemplu febra medicamentoasă, febră cu adenopatii și artropatii, erupții diverse, atingeri renale, tulburări hematologice uneori foarte grave, polinevrile etc.) se pune problema diagnosticului naturii alergice a accidentelor și a precizării alergenului în cauză.

Deși practic toate produsele biologice, toate antisepticele și chimioterapicele și toate medicamentele în general pot fi alergizante, pericolul cel mai mare îl prezintă alergia la ser de căl, alergia la penicilină și, în mai mică măsură, alergia la anestezizii locali. Pentru aceste trei situații, s-a propus utilizarea largă (sau chiar de rutină) a unor metode practice de decelare a stării alergice.

Diagnosticul se bazează în primul rînd pe anamneză și pe antecedentele bolnavului, cu care ocazie se pot decela : *un teren alergic ; contacte anterioare cu eventualele substanțe alergizante, ca antigene*

de cal (ser de cal), antibiotice, anestezice, medicamente diverse ; manifestări alergice apărute după administrarea de medicamente.

Atunci cind bolnavul a suferit de accidente alergice cu ocazia unor contacte anterioare cu un anumit antigen, succesiunea fenomenelor poate indica precis natura alergiei.

În caz de dubiu, s-au propus o serie de teste de provocare, teste cutanate și reacții serologice. Reacțiile cutanate se fac prin aplicarea unei diluții de antigen pe pielea intactă, pe pielea scarificată sau prin injectare intradermică. În caz de alergie, se pot produce reacții eritematoase în decurs de 20—30 de minute. Chiar dacă se folosesc diluții mari de antigen, aceste reacții nu sunt total lipsite de riscuri. O reacție cutanată negativă, nu exclude starea alergică și producerea eventuală a unui accident, în cazul administrării ulterioare a alergenului.

Reacțiile serologice sunt mai laborioase. Ele servesc la recunoașterea alergenului în cauză la o persoană sensibilizată, dar nu pot fi considerate ca metode practice de depistare a alergiei medicamentoase înainte de începerea unui tratament.

Este prudent să se aibă în vedere o eventuală alergie, chiar dacă nu există date anamnestice în această direcție, și să se administreze întotdeauna medicamentele alergizante cu precauții, începînd cu doze mici și avînd la îndemînă o trusă antișoc cu corticosteroizi, antihistaminice de tipul prometazinei (*Romergan*), antiinflamatorii de tipul fenilbutazonei, catecolamine de tipul efedrinei și adrenalinei etc., parasimpaticolitice de tipul atropinei, toate administrabile intravenos.

În cazul injecțiilor cu ser de cal, se preferă seruri purificate, dezalbuminate sau mai bine gamaglobuline. Actualmente, indicațiile seroterapiei tend să se reducă prin extinderea imunizărilor active cu anatoxină tetanică și difterică. Într-adevăr aceste două boli constituie principalele motive de seroprofilaxie și de seroterapie și ele pot fi astăzi prevenite printr-o imunizare activă făcută din timp. Actualmente, se caută să se recurgă din ce în ce mai mult la imunoglobuline umane, autologe și deci nealergizante.

În caz de necesitate de a administra penicilină la o persoană eventual alergică, se poate totuși recurge la testul cutanat, folosind însă un complex de penicilină cu un polipeptid și anume peniciloilpolizina (P.P.L.). Reacția pare nepericuloasă, este specifică și destul de fidelă pentru a permite decelarea alergiei la penicilină într-un procent mare de cazuri.

În cazul injecțiilor cu penicilină, urmate de accidente alergice, s-a recomandat administrarea intravenoasă de penicilinază, capabilă să inactiveze repede penicilina injectată, dar nu întotdeauna capabilă să facă să dispară și toate fenomenele morbide.

Apariția unor accidente alergice grave impune întreruperea tratamentului cu medicamentul alergizant. Uneori, în cazul unor alergii la un antibiotic major, cind există totuși indicații foarte imperi-



oase de reluare a tratamentului, se poate încerca cu prudență o cură de desensibilizare sau protecție cu corticosteroizi.

În cazurile în care anamneza indică în mod neîndoios o alergie severă la un antibiotic (mai ales la penicilină), testele cutanate sunt nu numai inutile, dar și foarte periculoase. Mai mult, se poate întâmpla ca testul cutanat să fie negativ, dind o falsă impresie de securitate, iar bolnavul să facă totuși, cu ocazia începerii unui tratament, un șoc sever, uneori chiar mortal.

Pentru aceste motive, majoritatea autorilor recomandă să se renunțe la testele cutanate, în cazurile în care există o bănuială serioasă la alergie și să se folosească alt medicament, neînrudit antigenic, dar cu acțiune asemănătoare (de ex., eritromicină în loc de penicilină).

Bibliografie selectivă*

(Etapa informativă de la bolnav)

1. ArNeil, G. A., Mc Allister, T. A., Kay, P. — Detection of bacteriuria at room temperature, *Lancet*, 1970, 119.
2. Balș, M. — Antibioticele, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1965.
3. Balș, M., Dumincă, A. — Relații între structura chimică și alergia medicamen-toasă, *Med. int.* (Buc.), 1967, XIX, 1433.
4. Bastin, R., Forottier, J., Vilde, J. L. — Examens de laboratoire au cours des endocardites infectieuses. *Revue du praticien*, 1970, 20, 3141.
5. Brown, B. C., Prince, E. V., Moore, M. B. — Penicilloye polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 189, 599.
6. Căruntu, Fl., Jipa, Gh. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, București, 1964.
7. Chabbert, Y. A. (1966) — Les concentrations actives d'antibiotiques au site de l'infection. VI-ème Congrès intern. de Pathologie clinique Roma 1966.
8. Constantinescu, P., Caracaș, Tr. — Din teoria și practica diagnosticului, *Viața med.* (Buc.), 1962, 9, 11.
9. Duca, M. — Serodiagnosticul infecțiilor virotice și rickettsiene. *Microbiologia* (Buc.), 1965, 5—6, 417.
10. Engle, R. C. Jr. — (Diagnosticul medical) *Arch. Int. Med.*, 1963, 112, 520, 530.
11. Exarcu, T și colab. — Explorarea paraclinică, Ed. medicală, București, 1970.
12. Frottier, J., Christol, D. — Rôle actuel du laboratoire dans la conduite de l'antibiothérapie. *Revue du praticien* 1968, 18, 4721.
13. Gherman, T. — Diverse metode de investigație care contribuie la diagnosticul bolilor parazitare. *Viața med.*, 1971, XVIII, 315.
14. Goia I. — Propedeutica medicală — ediția a II-a, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.
15. Goodman, L., Gilman, A. — Bazele farmacologice ale terapiei (traducere), Ed. medicală, București, 1960.
16. Gould, J. C. — A critical evaluation of laboratory sensitivity tests. — VI-ème Congres intern. de Pathologie clinique Roma, 1966.

* Vezi și nota de subsol de la pag. 28.

Toma

17. Javetz, E., Melnick, J., Adelberg, E. — Medizinische Microbiologie — Ed. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966.
18. Johnson, Ch. W. — Problems in the investigation of Drug Hypersensitivity in Man, Ann. Allergology, 1967, 24, 233.
19. Levine, B. B. și colab. — Prediction of penicillin allergy by immunological tests. Ann. N. Y. Acad. Science, 1967, vol. 145, art. 2, p. 298.
20. Miller, S. E. — A Text book of Clinical pathology, ediția a VII-a, Baltimore, Williams & Wilkins, 1966.
21. Mironescu, Th. — Clinica și laboratorul practic de spital Comunicări personale, 1930.
22. Naylor, G. R. E., Guttmann, D. — An aid to quantitative urine culture in general practice, J. Hyg. Lond., 1967, 65, 367.
23. Nestorescu, N. și colab. — Metode rapide folosite în diagnosticul de laborator al bolilor transmisibile. Microbiologia (Buc.), 1965, 5-6, 387.
24. Pasolescu, O., Mihaleu, F. — Diagnosticul bacteriologic al meningitei cerebro-spinale. Microbiologia (Buc.), 1970, XV, 243.
25. Păun, R., Gheorghiu, T. — Principii de diagnostic în alergia medicamentoasă — Med. Interna (Buc.), 1967, XIX, 1481.
26. Sacks, T. și colab. — Screening test for Bacteriuria, J. Amer. med. Ass., 1967, 201, 79.
27. Schaub, I. G. și colab. — Diagnostic Bacteriology, ediția a 5-a, Ed. Lippincott, 1958.
28. Siko, I. și colab. — Metodă practică pentru efectuarea rapidă a antibiogramelor. Microbiologia (Buc.), 1970, XV, 153.
29. Stokes, E. J. — Clinical Bacteriology-London Edward Arnold Ltd, 1955.
30. Tolhurst, J., Buckle, G., Williams, S. W. — Chemotherapy with antibiotics and allied drugs, Special Report Series nr. 6, Carubera, 1963.
31. Toma, E. — Valoarea utilizării unor teste rapide în practica medicală, Viața med., 1970, XVII, 1 129.
32. Tănărescu, Gh., Ivanovici, G. I. — Ghid pentru tehnici curente în laboratorul clinic, Ed. medicală, București, 1966.
33. Top, Fr. — Communicable and infectious Diseases, C. V. Horby-St. Louis, S.U.A., 1964.
34. Watt, P. J. — The Control of Chemotherapy. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh & London, 1970.
35. Weck, A. L. — Étude sur l'allergie à la pénicilline. Schweiz. med. Wschr., 1962, 92, 1 155.
36. Welch, H. — Savoir interpréter les analyses bacteriologiques et les épreuves de sensibilité aux antibiotiques. Ed. Visscher (Bruxelles), 1956.
37. x x x — (Raport) A Survey of antibiotic sensitivity tests. J. med. Lab. Technol., 1960, 17, 133.

2.2. Etapa informativă din literatură

(Informații privind experiența clinică anterioară, tratamentele clasice ale afecțiunilor mai des întâlnite)

Faza diagnosticului de afecțiune atinsă sau chiar depășită (uneori, fiind cunoscută boala și chiar agentul ei patogen), se impune să folosim, sau cel puțin să consultăm, experiența clinică anterioară, în ceea ce privește tratamentele care s-au aplicat cu succes în cazuri similare.



Ca regulă generală, trebuie avut în vedere organismul bolnav (terenul), afecțiunea și boala, felul infecției (forma clinică) și caracterele agentului patogen, inclusiv sensibilitatea lui la antibiotice și *nu doar ultimul caracter!*

Bolile grave (și acelea cu risc de contagiune, inclusiv unele infecții ale căilor aeriene, digestive, urinare și cutanate) vor fi spitalizate acolo unde pot beneficia de mijloace complexe de diagnostic și terapie necesare alegerii, aplicării, adaptării și urmăririi multilaterale a tratamentului.

În paginile care urmează sint enumerate: metodele majore de tratament; particularitățile generale ale unor tratamente antiinfecțioase; lista infecțiilor mai des întâlnite și tratamentele lor, care s-au dovedit de obicei utile.

2.2.1. Metodele majore de tratament (indicații, condiții de utilizare, contraindicații)

În tratamentul complex al bolnavilor, care pot suferi de cele mai diferite afecțiuni și infecții, suntem nevoiți să utilizăm diferite mijloace terapeutice foarte numeroase, asupra cărora nu vom putea insista și nici măcar nu le vom putea enumera în întregime. Trebuie însă să insistăm asupra faptului că există cîteva categorii de mijloace de tratament, pe care le considerăm *majore*, deoarece în anumite situații, fiecare din ele, chiar singure, pot asigura vindecarea bolii.

La fiecare bolnav se iau în considerare aceste mijloace terapeutice majore pentru a le utiliza, mai rar singure, de obicei în combinații.

2.2.1.1. Repausul și regimul igieno-dietetetic

Repausul este de multe ori condiția primordială a vindecării. Mulți bolnavi, cu tot tratamentul întreprins nu se vindecă decât dacă stau în repaus (în pat, nu pe pat!); pentru multe infecții, repausul este suficient pentru obținerea vindecării. Repausul trebuie să intereseze întregul organism sau numai (sau cel puțin) organul, sistemul sau segmentul afectat. Tot în această categorie intră repausul absolut și forțat obținut prin imobilizare (de ex., gipsată) a unui segment infectat (morb Pott, osteomielită etc.). Cea mai eficace profilaxie a paraliziilor poliomielitice din perioada preparalitică este repausul!

Regimul alimentar trebuie astfel întocmit încît să îmbine necesarul hidric și alimentar al bolnavului cu crucearea oricărui efort suplimentar.

mentar din partea tubului digestiv sau a vreunui organ a cărui funcție este deficitară (de ex., ficat, rinichi etc.).

Respectarea regulilor de *igienă și miciile îngrijiri* (ceea ce se înțelege în țările anglosaxone sub denumirea de *nursing*) sunt absolut indispensabile, în toate cazurile în care starea generală alterată a bolnavului îl împiedică să se miște în voie sau cînd senzoriul său este alterat.

2.2.1.2. Tratamentul funcțiilor organice deficitare

Acest tratament este menit să asigure permeabilitatea căilor aeriene, ventilația pulmonară, schimburile gazoase, circulația centrală și periferică, funcția de eliminare renală etc., precum și controlul bilanțurilor calorice, glucidice, lipidice, protidice, hidrominerale, al pH-ului etc. El necesită în toate cazurile grave, o mare competență și impune deseori colaborarea specialiștilor „reanimatori“. Aceste tratamente vor fi aplicate de la caz la caz, fie la patul bolnavului, fie în secții speciale de terapie intensivă și reanimare.

În toate cazurile în care există o tulburare importantă în funcțiile citate mai sus, tratamentul acestor tulburări trece pe primul plan. Dacă aceste tulburări sunt urmarea unei infecții, trebuie luat în discuție dacă tratamentul de reanimare trebuie completat și cu un tratament antiinfectios. În septicemii, endocardite, meningite și alte infecții este sigur că trebuie aplicat un tratament antiinfectios, dar în șocul septic, endotoxic, cu germeni gramnegativi părerile sunt controverse (de obicei, se face și un tratament antiinfectios). În colapsurile prin vărsături și diaree, ca în toxinfecții alimentare și în enterite acute (și chiar și în holeră), tratamentul de reechilibrare hidroelectrolytică este pe prim plan, iar tratamentul antimicrobian trebuie amînat sau chiar se renunță la el.

2.2.1.3. Asanarea focarului infecțios (incizie, drenare, aspirație, irigare, tratament local, extirpare)

În toate cazurile în care există un focar infecțios primar sau focare infecțioase secundare, vindecarea nu se poate face decât după asanarea acestor focare; lichidarea focarelор infecțioase constituie deci condiția primordială și indispensabilă, dar nu totdeauna suficientă a vindecării.

Orice acumulare sau stagnare a unor produse infectate și toxice favorizează persistența și deseori extinderea infecției.

Evacuarea acestor produse este de cea mai mare însemnatate. Uneori, evacuarea lor și chiar lichidarea focarului infecțios se face în mod spontan și poate fi favorizată prin diferite mijloace biologice,



medicamentești sau mecanice. Cităm, astfel, evacuarea și aspirația secrețiilor nazofaringiene, sinuzale, a secrețiilor bronșice, a expectorației (favorizate medicamentos sau prin drenaj postural sau aspirație endobronșică), drenajul biliar, mărirea fluxului urinar, deschiderea spontană a unui abces, eliminarea unui sechestrul osos etc.

În cazul focarelor infecțioase închise, care nu au legătură directă sau indirectă cu exteriorul, lichidarea lor se poate face, uneori, tot în mod spontan, fie prin resorbție, fie prin scleroză.

Dacă focarele infecțioase nu sunt prea numeroase, prea mici și diseminate sau prea inaccesibile, ele vor putea beneficia de un tratament local biologic, medico-chirurgical sau chirurgical pur.

În toate cazurile în care există țesuturi mortificate sau colecții purulente accesibile, se procedează la evacuarea chirurgicală (bisturiul este cel mai eficace „antibiotic“!) și la drenarea eficace a focarelor.

Una din greutățile practice mai des întâlnite în ziua de astăzi, o constituie dificultatea de a convinge pe unii chirurgi, nefamiliarizați cu chirurgia septică, de necesitatea și urgența intervenției chirurgicale și de necesitatea de a asigura o drenare eficace a focalului infecțios și, eventual, de necesitatea unei asanări a focalului prin mijloace chirurgicale sau mecanice. Chirurgia septică este o specialitate grea și ingrată. Chirurgului i se cere mai ales bun simț și destulă imaginație pentru a-și adapta atitudinea de la caz la caz, folosind cunoștințele sale de anatomie, fiziologie și patologie. El trebuie să aibă un spirit inginerosc, o imaginație și o tehnicitate mecanică suficientă, să posede noțiuni de hidrodinamică și mai ales o lungă practică în chirurgia septică. Majoritatea chirurgilor excelează în chirurgia aseptică, unde obțin deseori rezultate previzibile și strălucitoare, dar ezită să abordeze un focal septic, nefiind familiarizați nici cu fiziopatologia și nici cu terapia acestora cu atât mai mult cu cit rezultatul terapeutic este mai nesigur și mai puțin spectaculos.

Accesibilitatea unor focare profunde inter- și intraviscerale s-a ameliorat o dată cu progresele chirurgiei moderne. Astfel, de exemplu, în unele infecții cronice ale valvulelor cardiace, nu se poate obține vindecarea decât prin extirparea acestor valvule și înlocuirea lor chirurgicală.

Având în vedere importanța covîrșitoare a acestui mijloc terapeutic, prea deseori neglijat sau aplicat în mod necorespunzător, vom face cîteva precizări.

În infecțiile locale benigne, fără pericol de diseminare și cu o tendință naturală către vindecare, se recurge la un tratament medical și se așteaptă evoluția bolii cu speranța unei vindecări complete. Este interesant de semnalat că, uneori, o simplă punție exploratoare făcută într-un focal infecțios cu scopul de a descoperi o eventuală colecție purulentă, chiar cînd este albă, poate să mijlocească printr-un mecanism necunoscut (poate reflex) o bruscă modificare a reactivității țesu-

turilor, care să aibă drept urmare o vindecare sau o ameliorare subită a infecției !

În unele cazuri, cind procesul infecțios s-a oprit, iar infecția a fost bine localizată și puroiul colectat, punția evacuatoare, eventual repetată și însoțită de injecții locale de substanțe modificatoare, antibiotice, chimioterapice sau antisепtice, sau completată cu o aspirație continuă (vezi mai departe) poate duce la vindecare.

În multe alte cazuri însă, trebuie procedat la o asanare chirurgicală prin incizie, eventual și contraincizie și drenare eficace.

Incizia devine *indispensabilă* : cind apar țesuturi mortificate ; cind s-a produs puroi fără tendință la evacuare sau limitare spontană ; cind procesul infecțios are un mers extensiv și amenință invadarea unor viscere importante sau seroase mari ; cind procesul infecțios este însoțit de dureri intense și se produc resorbții toxice și septice, cu febră, frisoane, alterarea stării generale, hiperleucocitoză cu polinucleoză etc.

Incizia produce imediat o scădere a tensiunii din focarul septic (efect antiflogistic și antialgic), scade resorbția toxică și pericolul de diseminare a infecției, deoarece asigură o scurgere către exterior ; scade masa bacteriilor, scăzând astfel și numărul absolut al germenilor aflați în stare metabolică latentă (germeni restanți, neinfluențați de antibiotice) și al mutantelor rezistente, fapt important dacă la actul chirurgical se asociază și o antibioticoterapie. Teama de a mări prin incizie suprafața de resorbție este cu totul nejustificată, deoarece vasele sanguine sau limfatice secționate lasă să se scurgă lichid și în nici un caz nu mai pot absorbi (singura excepție o constituie venele mari de la baza gutului, în care în timpul inspirației se produce o presiune negativă).

Trebuie însă evitat cu desăvîrșire o palpare intempestivă, presiuni violente și mai ales stoarcerea focarului. Acestea sunt manopere într-adevăr periculoase, deoarece ele permit diseminarea infecției și mobilizarea micilor trombusuri vasculare perifocale. În plus, aceste manevre sunt dureroase și, de cele mai multe ori, nu furnizează chirurgului mai multe date decât o palpare delicată, o punție exploratoare și, mai ales, o incizie cu explorarea chirurgicală blindă a focarului.

Incizia trebuie făcută în locul unde focarul infecțios este mai accesibil, de preferință în partea declivă. Incizia trebuie să fie destul de largă pentru a permite *explorarea focarului septic*, cu prelungirea inciziei pînă la limitele focarului sau cu executarea unei *contraincizii*, în locul cel mai decliv. Operația trebuie să asigure *drenarea eficace* a focarului septic.

Focarele septice importante și grave, care au tendință extensivă, trebuie incizate chiar înainte de a se produce o colectare perfectă. Într-adevăr, în formele foarte severe, cu evoluție progresivă, colectarea nici nu se poate produce și, în aceste cazuri, temporizarea intervenției poate fi fatală bolnavului. Incizia și drenarea focarelor septice oprește,

de obicei, evoluția progresivă a bolii și impiedică diseminarea infecției, cu simpla condiție ca incizia să fie corect făcută.

În cazul colecțiilor purulente, eliminarea puroiului gata format constituie o acțiune terapeutică indispensabilă.

Evacuarea puroiului și a țesuturilor mortificate mai au încă un rol deosebit de important în potențializarea unei antibioticoterapii concomitente. Într-adevăr s-a constatat de foarte multe ori neficacitatea unor antibiotice în tratamentul unor infecții în focar (chiar asupra unor germeni, care se arată *in vitro* foarte sensibili la antibiotice), atât timp cât există colecții purulente, țesuturi mortificate sau mai ales corpi străini infectați.

Pe cît se poate, focarul septic va fi asanat prin îndepărțarea țesuturilor mortificate și va fi eventual spălat. Dacă drenajul nu se poate face prin simpla incizie și prin simplele legi ale gravitației, deseori va fi nevoie să se recurgă la o aspirație.

Aspirația continuă, dacă este bine făcută, grăbește vindecarea și favorizează colabarea cavității supurate, ceea ce constituie un factor important în vindecare. Ea trebuie făcută, cu o ușoară presiune negativă de 5—10 cm de apă, rar mai mult, în raport cu posibilitatea de colabare a focarului, deoarece altfel se poate produce fie astuparea tubului de aspirație prin țesuturile vecine, fie — cum spun mecanicii — „tragere de aer fals“, adică aspirația de aer din afară în piagă, favorizând o suprainfecțare a focarului cu germeni din exterior.

O bună aspirație se poate deseori realiza prin introducerea în fundurile de sac declive a unor tuburi groase perforate, în interiorul cărora se introduce un tub subțire de aspirație, care scoate puroiul care se adună acolo, fără să existe pericolul de a fi astupat repede cu țesuturile, care sunt menținute la distanță de tubul mai gros din jur.

Drenarea și aspirația din cavitatea peritoneală infectată (și uneori și din alte focare infectate) prezintă deseori o serie de dificultăți tehnice. Ea poate deveni repede inoperantă prin formare de aderențe, prin false-membrane și depozite de fibrină, care clozonează cavitatea și astupă drenurile.

Aspirația trebuie să fie „închisă“, pentru a evita pe cît posibil, pe de o parte, o suprainfecție a plăgii și, pe de altă parte, o contaminare a obiectelor din jurul bolnavului.

Spre pildă, în intervențiile pe pleură și pe căile urinare, drenajul inchis este absolut obligator.

Aspirația poate fi completată, de multe ori cu mare folos, printr-o *irigare continuă*, avind grije să se potrivească bine presiunile și debitele respective (aport față de eliminare). Toate acestea trebuie să aibă în primul rînd un rol mecanic de spălare corectă. Lichidul de spălare poate fi eventual ușor antisепtic (cloramină, clorhexidină, soluție slabă de nitrat de argint etc.), dar nu trebuie să ne închipuim că rolul antibacterian al soluției ar putea înlocui o drenare mecanică imperfectă.

Toate aceste manopere (incizia, evacuarea puroiului, drenarea continuă, pansamentele, irigarea) trebuie făcute cu *respectarea riguroasă a regulilor de asepsie*. Concepția că „fiind puroi nu mai are ce să se infecteze”, datează din Evul Mediu și este cu totul greșită; dacă un țesut sănătos incizat se poate infecta, cu atât mai receptiv este un țesut bolnav. Un țesut infectat cu un singur fel de germen se vindecă, de obicei, mai ușor decât o infecție polimicrobiană.

Diseminarea hematogenă a unei infecții locale poate fi de multe ori împiedicată prin ligatura venelor eferente focarului, mai ales dacă există semne de tromboflebită septică. În septicemii, infectarea singelui se realizează prin revârsarea de germe dintr-un focar septicemic în torrentul circulator, de obicei prin intermediul unui vas. Ligatura acestui vas, dacă poate fi executată, previne și vindecă de multe ori în mod spectaculos septicemia. Astfel, în septicemii „prin cateter”, scoaterea cateterului intravenos și ligatura vasului duc deseori la vindecarea bolii, cu condiția să nu se fi produs focare metastatici septici, capabile la rîndul lor să reinfecteze torrentul circulator.

Extirparea chirurgicală a focarului septic în bloc, este indicată în focare unice, limitate, bine localizate și accesibile. În multe ocazii, extirparea focarului constituie metoda de elecție, mai ales dacă țesutul infectat și-a pierdut calitățile funcționale. Cităm printre focarele septice care se pretează la asemenea intervenții: focare dentare, amigdale, mastoidiene, apendiculare, colecistice, splenice, renale, anexiale, oculare etc. În tuberculoza localizată, tratamentul chirurgical de extirpare a focarului poate fi de multe ori nu numai indicat, dar constituie chiar tratamentul de elecție.

O serie de acte chirurgicale executate asupra focarelor septice pot sau chiar trebuie să fie precedate, întovărășite și urmate de o antibioticoterapie de scurtă durată, adaptată la germenii în cauză.

2.2.1.4. Tratamentul antimicrobian (substanțe antimicrobiene)

Principalele substanțe antimicrobiene sunt antisepticele și mai ales antibioticele și chimioterapicele. Mai semnalăm încă serurile antimicrobiene, bacteriofagii, lizozimul și interferonul, care — în general — au indicații mai limitate și efecte mai puțin spectaculoase.

Antisepticele sunt substanțe care, în anumite condiții, pot produce o alterare ireversibilă a germenilor, ducând la moartea lor. Multe antiseptice sunt nocive pentru macroorganism sau devin inoperante în contact cu substanțele organice și de aceea ele nu pot fi utilizate, de obicei, în tratamentul infecțiilor. Totuși, în unele infecții locale, în suprafață, ușor accesibile, se pot utiliza cu folos, pe lingă tratamentul local de curățire mecanică, și unele antiseptice neresorbabile, care pot contribui la lichidarea infecției.



Dintre soluțiile mai des utilizate actualmente în aceste scopuri, cităm în primul rînd dezinfecțantele cunoscute de mult timp și care și-au făcut dovada eficacității lor și a lipsei lor relative de nocivitate. În această categorie intră clorul și substanțele care eliberează clor, ca spre pildă soluția „Dackin“ sau „cloramină“. Acestea s-au dovedit foarte utile în spălarea largă (de preferință continuă) a plăgilor infectate.

Cităm, în al doilea rînd, nitratul de argint, care este și acum utilizat local în soluții, creme sau unguente. Utilizarea nitratului de argint în soluție 1—2%, în instilații conjunctivale este și acum indispensabilă și de neînlocuit la nou-născuți pentru prevenirea oftalmiei gonococice. Nitratul de argint s-a dovedit foarte prețios în prevenirea și combaterea infecțiilor cu piocianic.

Utilizarea de acid boric pe suprafețe întinse, mai ales la copii mici, s-a dovedit periculoasă (toxică) și se recomandă insistent abandonarea acestei substanțe, cu atit mai mult, cu cît efectul ei terapeutic și antimicrobian este foarte redus.

Printre substanțele relativ mai noi utilizate ca dezinfecțante, cităm produșii halogenați ca spre pildă hexaclorofenul, foarte activ față de germenii grampozitivi, și clorhexidina gluconat (Hibitane), foarte activ față de germenii gramnegativi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*. Aceste substanțe s-au dovedit utile în dezinfecția pielii și a mucoaselor, precum și a plăgilor infectate.

O serie de substanțe, cu efect antimicrobian limitat, au fost recomandate ca „dezinfecțante“ în anumite circumstanțe : dezinfecțante nazofaringiene, dezinfecțante ale căilor respiratorii, dezinfecțante digestive, biliare, urinare etc. Unele substanțe, care au un efect antimicrobian mai evident trebuie considerate substanțe chimioterapice (derivați de chinoleină, mandelatul de hexametilentetramină, acidul nalidixic, derivați de nitrofuran etc.) și vor fi descrise în altă parte (vezi cap. 4).

Antibioticele și chimioterapicele. Antibioticele și chimioterapicele sunt substanțe care -- în anumite condiții -- intervin în metabolismul microbian, stînjenind multiplicarea și uneori producind chiar moartea unor germenii. Ele, de obicei, nu pricinuesc decât tulburări benigne și, în parte, evitabile sau previzibile la nivelul macroorganismului și numai rareori produc accidente grave sau chiar mortale.

Indicații. Antibioticele și chimioterapicele sunt indicate, în primul rînd, în infecții în care boala este condiționată de multiplicarea (mai ales rapidă) a unor germenii sensibili la aceste substanțe ; în special, în infecții sistémice sau a unor țesuturi sau organe inaccesibile unui tratament local.

Antibioticele și chimioterapicele mai pot fi utilizate în afecțiunile în care se bănuie, pe baza unor argumente serioase epidemiologice, clinice și paraclinice, rolul unor germenii probabil sensibili la antibiotice, cîntărindu-se totdeauna riscul calculat al bolii, prin evoluția ei spontană, și riscul calculat al terapiei, pe care dorim să-o instituim.

Având în vedere că sensibilitatea agentului patogen față de antibiotice este condiția indispensabilă, dar nu suficientă, în instituirea unui tratament cu aceste substanțe, este necesar să se determine (sau să se deducă) care este agentul patogen, ce rol joacă el în afecțiunea în cauză și care este sensibilitatea lui individuală (a tulpinei microbiene în cauză) față de antibiotice.

Nu orice boală febrilă este o infecție! Nu orice infecție trebuie tratată. Nu orice germen care ar trebui combătut, poate într-adevăr să fie influențat de antibioticele și chimioterapicele cunoscute. Nu orice germen patogen, și mai ales germen saprofit izolat de la un bolnav, trebuie tratat cu antibiotice.

Este o gravă greșală să se trateze cu antibiotice orice pacient, pe simplul motiv că s-a izolat de pe tegumentele sau mucoasele sale un germen patogen sau potențial patogen.

Condiții de aplicare. Tratamentul curativ rațional cu antibiotice implică :

a) Cunoașterea bolii sau cel puțin a sindromului morbid cu toate particularitățile lui (localizarea focarelor infecțioase, condițiile de evoluție, modul de reacție a macroorganismului etc.) (diagnostic de boală).

b) Cunoașterea sau bănuirea agentului patogen (diagnostic cauzal, etiologic) și cunoașterea sau bănuirea sensibilității acestuia la antibiotice (antibiogramă).

c) Cunoașterea farmacologiei antibioticelor, pe care dorim să le utilizăm : posologie în diferite condiții ; cale de administrare ; niveluri ce se pot obține ; timp de înjumătărire și modificările lui ; difuziune în țesuturi ; căi și ritm de eliminare ; toleranță, incidente, accidente, fenomene alergice ; acțiune sinergică, indiferentă sau antagonistă față de alte antibiotice, în eventualitatea (de obicei de evitat) a unei terapii cu mai multe antibiotice ; compatibilitate sau incompatibilitate cu alte medicamente sau alte substanțe etc.

d) O informare asupra unei *eventuale alergii* la antibioticele, pe care am fi ispiți să le folosim.

Tratamentul cu antibiotice mai necesită *urmărirea cazului*, pentru aprecierea efectului antimicrobian și terapeutic, pentru aprecierea evenualelor fenomene de intoleranță, de alergie sau de toxicitate, pentru depistarea instalării unei rezistențe microbiene sau pentru surprinderea unui dezechilibru biologic cu înlocuirea florei primitiv patogenă cu o altă floră potențial sau condiționat patogenă. În sfîrșit, tratamentele cu antibiotice pot să aibă implicații epidemiologice, cu răspândirea unor germeni rezistenți, care deseori pot fi întâlniți în unitățile sanitare și în familiile în care unul din membrii au fost supuși la tratamente cu antibiotice.

Condiții de suprimare. Tratamentele nocive sau inutile vor fi suprimate. De îndată ce un tratament cu antibiotice a devenit nociv, efectele lui negative întrecînd eventualele avantaje, el va fi suprimat.



Dacă tratamentul nu este capabil să stinjenească mersul unei infecții, de îndată ce și-a făcut dovada ineficacității lui, tratamentul va fi de asemenea întrerupt, chiar în lipsa oricărui incident sau accident neplăcut.

Profilaxia cu antibiotice este în general formal contraindicată (în special, tratamentul „de acoperire“ față de o infecție viitoare cu un germen necunoscut); totuși ea poate fi justificată în cazul unui pericol mare, acut, de infecție gravă, cu un germen cunoscut, având o sensibilitate constantă față de un anumit antibiotic. Profilaxia cu antibiotice va fi, pe cît posibil, limitată în timp, iar antibioticale folosite nu trebuie (pe cît posibil) să favorizeze instalarea unor fenomene toxice sau stări alergice, să favorizeze selecția de germeni sau apariția de mutante rezistente sau instalarea unor dismicrobisme supărătoare sau periculoase.

Contraindicații. Tratamentul cu antibiotice este *contraindicat* în următoarele cazuri: infecții cu germeni insensibili sau germeni deveniți rezistenți, viroze etc.; afecțiuni neinfecțioase (boli de singe, boli de sistem etc.), dacă nu există infecții bacteriene supraadăugate; infecții cu germeni sensibili la antibiotice, dacă tendința naturală către vindecare este mai mare la boala spontană, decât la boala tratată cu antibiotice (de ex., o serie de salmoneloze benigne „neinvadante“).

Utilizarea antibioticelor poate fi *contraindicată*, în cazurile în care ne temem de acțiunea lor *nocivă*, ca în *stări alergice*, și în unele cazuri cu insuficiență renală gravă, aplazie medulară sau alte tulburări, care ar putea fi agravate prin utilizarea unor anumite antibiotice.

2.2.1.5. Tratamente adjuvante și corticoterapie

Pe lîngă mijloacele majore de tratament, se folosesc de multe ori și *tratamente adjuvante* sau *simptomatice*. În această categorie intră aproape tot arsenalul terapeutic, cu toate mijloacele fizice și medicamentoase (antitermice, antiinflamatorii, antialergice, antisепtice, sedative, analeptice, tonicardiace, vasoconstrictoare și vasodilatatoare, bronhodilatatoare, expectorante, fluidificante, hemostatice, anticoagulante etc.), în funcție de felul bolii, de sindroamele și de simptomele prezentate de bolnav, precum și de felul lui de a reacționa.

Nu ne vom putea, bineînțeles, opri asupra acestora, dar totuși vom face o mențiune specială pentru *corticosteroizi*. Aceste substanțe foarte active, prezintă o serie de însușiri, care pot fi, pe de o parte, favorabile și, pe de altă parte, defavorabile, iar rezultatul terapeutic nu poate să fie prevăzut întotdeauna.

Corticosteroizii glicotropi nu au acțiune asupra germenilor patogeni, nu influențează nici multiplicarea și nici metabolismul lor, nu modifică toxigeneza și nu au acțiune directă asupra toxinelor bacteriene.

Corticosteroizii inhibă o serie de funcții celulare: inhibă fosforilarea glucidelor (favorizând hiperglicemia), inhibă anabolismul celular

(ceea ce poate determina un bilanț azotat negativ, cu hiperazotemie), inhibă fagocitoza, inhibă sistemul limfoid și producerea de anticorpi, inhibă producerea de interferon, inhibă cicatrizarea plăgilor și regenerarea țesuturilor, scade rezistența organismului la infecții și la exotoxine, inhibă eliberarea de factori care duc la formarea fibrinei. De asemenea, corticosteroizii favorizează hemoragiile, ulcerațiile și perforațiile digestive, eventual și perforațiile pleurale și corneene (în aplicație locală); uneori, pot favoriza chiar apariția pancreatitelor acute; favorizează reținerea de sodiu și de apă, precum și eliminarea sporită de potasiu și calciu, într-o măsură variabilă în funcție de preparat.

Acste acțiuni complexe, în funcție de doză, de reactivitatea individului și de felul bolii, pot avea ca rezultat o acțiune *proinfectioasă*, cu exacerbarea și diseminarea infecțiilor, cu transformarea rezistenței organismului într-o stare de receptivitate crescută, mijlocind trecerea de la infecții latente subclinice sau cronice, la infecții acute și grave.

Corticosteroizii, în doze mai mici, au un oarecare efect diuretic. Ei inhibă eliberarea endogenă a mediatorilor chimici ai inflamației și a reacțiilor piroogene, produse de endotoxinele microbiene, având astfel un efect *antiflogistic, antitermic și antialergic*, făcând să dispară (sau atenuează) semnele clinice cele mai supărătoare ale bolii, fără însă să atenueze sau să scurteze (uneori, chiar dimpotrivă) mersul infecției propriu-zise. Acest aspect îngrijorător, de armă cu două tăișuri, poate fi periculos și trebuie să rămînă mereu în mintea medicului practician.

Corticosteroizii pot constitui o indicație terapeutică majoră în boala cu substrat imunobiologic și în stările hiperalergice, deoarece ei inhibă formarea de anticorpi.

Corticosteroizii au o acțiune stimulatoare asupra stării generale, asupra tonusului vascular și asupra apetitului.

În mod cu totul general, corticosteroizii sunt în general contraindicați în diabet, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și renală, în hiperazotemii și în ulcerul gastric sau duodenal. În aceste cazuri, corticoterapia nu va fi aplicată decit sub strictă supraveghere.

Corticoterapia mai este, în general, contraindicată în infecții acute bacteriene, micotice, parazitare și virotice (în special, în virozele veziculare), mai ales dacă infecția nu are o tendință naturală la vindecare rapidă sau dacă efectul proinfectios al cortizonului nu poate fi contrabalanșat printr-un chimioterapic sau antibiotic activ față de agentul patogen infectios. Corticosteroizii sunt contraindicați în infecțiile torpide sau latente, pe care le pot deștepta (în special infecția tuberculoasă, infecții micotice, parazitare etc.). Ei pot activa și accelera evoluția unor neoplasme, favorizând diseminarea lor și formarea de metastaze. Agravă și sindromul Shwartzmann-Sanarelli și se pare că agravează sindromul Waterhouse-Friedrichsen.

Indicațiile generale ale cortizonului sunt următoarele : insuficiență suprarenală (în boala Addison trebuie neapărat administrat și un tra-

tament antituberculos); inflamații acute, în care intensitatea lor pericletează nemijlocit viața sau un organ de mare importanță (laringite, encefalite, oftalmii etc.); stări hiperergice și alergice grave (boli cu substrat imunologic, boli prin autoanticorpi și boli de colagen); în general, în toate cazurile în care avantajele, care se pot obține, întrec riscurile unor dezavantaje eventuale.

În bolile febrile și sindroamele post- sau parainfecțioase, principalele indicații ale corticoterapiei sunt următoarele: tuberculoză suprarenală (eventual și alte infecții, care produc insuficiență suprarenală); probabil șocul infectios endotoxic (sau mai degrabă în profilaxia lui); colapsul circulator și sindromul de capilarită toxinfecțiosă acută; stări hiperergice (de ex., serozite tuberculoase, tuberculoză pulmonară, dar cu acoperire de tuberculostatice active față de tulipina în cauză); reumatism poliarticular acut; laringite și bronșiolite sufocante; encefalite; complicații hemoragice postinfecțioase și postmedicamentești cu substrat imunobiologic (anemii hemolitice, purpure, agranulocitoze); complicații neurologice postinfecțioase (encefalite, mielite, poliradiculonevrite și polinevrite); stări „hipertoxice” în boli infecțioase grave (de ex., febra tifoidă), dar cu acoperire printr-un antibiotic activ față de agentul patogen în cauză.

În hepatita virală acută, mai ales în forma colostatică și prelungită, corticoterapia poate fi de un real folos imediat.

Efectul corticoterapiei, în doze uzuale, este controversat în șocul infectios endotoxic. În sindromul Waterhouse-Friedrichsen, unii autori contraindică corticoterapia.

În bolile acute febrile de colagen, se utilizează deseori doze mari sau chiar foarte mari de corticosteroizi.

Condițiile principale care trebuie urmărite atunci când se instituie un tratament cu corticosteroizi, sunt următoarele: să nu existe infecții sau ele să fie lichidate (printr-o evoluție naturală sau printr-o terapie antiinfecțiosă) sau cel puțin stăpînite printr-o medicație sigur activă față de tulipina respectivă a agentului patogen în cauză; control (și eventual tratament adecvat) al efectelor metabolice nedorite; se prescrie concomitent un tratament antiacid gastric, antisecretor (eventual, se asociază testosteron); se face un tratament antiinfecțios de „protecție” față de infecțiile concomitente cunoscute (de ex., tuberculoză), dar nu și față de o eventuală suprainfecție, deoarece există riscul să apară totuși o suprainfecție, dar cu germeni rezistenți!

Doza de corticoizi va fi mare, sigur activă de la început, pentru a putea aprecia eficacitatea sau ineficacitatea tratamentului; ea va fi eventual scăzută la nevoie, în funcție de rezultat.

În infecții, se va prefera o corticoterapie scurtă, care comportă mai puține riscuri și care, de obicei, este suficient de eficace. Dacă tratamentul se prelungescă, dozele se scad treptat. Dacă un bolnav, care a urmat un tratament cortizonic, trebuie să fie supus unei intervenții

chirurgicale, este de multe ori indispensabilă reluarea corticoterapiei intra- și eventual postoperator, pentru a nu expune bolnavul la accidente grave. Acest pericol a fost însă deseori supraestimat.

În funcție de boala, de simptomatologia, gravitatea și evoluția ei, în funcție de agentul cauzal și de cauzele declanșatoare sau ajutătoare ale infecției, medicul tratant va alege și îmbina mijloacele terapeutice cele mai indicate.

2.2.2. Particularitățile unor terapii antiinfectioase

Înainte de a intra în detaliile tratamentului cu antibiotice și chimioterapice, este necesar să amintim de unele particularități, care intervin în interdependența dintre macroorganism, microorganism patogen și mijloacele noastre terapeutice.

În instituirea unui tratament trebuie să se țină seama de o serie de particularități, care depind de felul și localizarea agenților patogeni și de modul de răspuns al macroorganismului infectat.

În general, un tratament antiinfecțios trebuie să asigure un nivel antimicobian util la locul conflictului dintre germen și organism, și anume în singe, în umori, în țesuturi și în diferite produse patologice.

In infecțiile intracelulare, produse de obicei de virusuri, bedsonii, rickettsii, de unele protozoare și unele bacterii (bacilul Koch, brucele, uneori și bacilul tific, stafilococul, neisserii, hemofili etc.), obținerea unei acțiuni antiinfectioase intracelulare utile depinde, în primul rînd, de obținerea și menținerea unui nivel antiinfecțios eficace în torrentul circulator sanguin și limfatic, de nivelul antiinfecțios din spațiul interstitial și, mai ales, de o serie de factori fizici și biofizici și enzimatici de transport ai antibioticelor în celule și de legarea acestora de proteinele intracelulare. Eficacitatea acțiunii depinde de condițiile de metabolism celular și de metabolism ale agentului patogen aflat în acest mediu.

Sulfamidele, hidrazida acidului izonicotinic, rifampicina, tetraciclinele și, în mai mică măsură, antibioticele macrolide pătrund relativ bine în celule, în timp ce penicilinele și, mai ales, antibioticele oligozaharide nu pătrund decât în mică măsură.

In infecțiile țesuturilor interstitiale, care reprezintă cele mai frecvente localizări ale infecțiilor sistemică bacteriene (și fungice și cu metazoare), menținerea unui nivel antiinfecțios eficace depinde, în mod nemijlocit, de *nivelul sanguin și limfatic*, de *spațiul și gradientul de difuziune și coeficientul de partaj* între diversele sectoare ale organismului, ale substanței antiinfectioase. Toate acestea sunt diferite de la o substanță la alta și influențate de proporția și stabilitatea reacțiilor de cuplare a antibioticului cu proteinele serice și tisulare (și bacteriene) și de *farmacokinezia* și *metabolismul* substanței antimicrobiene.



la nivelul interstițiului (aport sanguin, difuziune, partaj, fixare, inactivare, eliminare).

Anticorpii circulanți au un spațiu de difuziune limitat la spațiul sanguin și limfatic și, în mai mică măsură, în țesuturile interstițiale inflamate sau în exsudate, dar nu în celule.

Este de observat, că sensibilitatea unor agenți patogeni față de unele substanțe antiinfecțioase este deosebită după cum germanii se află *in vitro* sau *in vivo* și, mai ales, după cum se află extra- sau intracellular. Această deosebire nu se datorează numai diferențelor de concentrații extra- și intracelulare ale substanțelor antiinfecțioase, ci și faptului că germanii intracelulari au alt metabolism, alte nevoi și devin astfel, de obicei, mai puțin accesibili la chimioterapice și la antibiotice, decât atunci când se află în interstițiu sau într-un mediu artificial de cultură.

In infecțiile regionale, localizate sau locale, situațiile pot fi mai variate și mai complexe. Se pot constata laolaltă procese intravasculare și vasculare, procese interstițiale și parenchimatoase. Relațiile dintre aceste sectoare variază în funcție de localizare și de felul țesuturilor sau felul organelor interesate. Distribuția substanțelor antimicrobiene între aceste sectoare este supusă la variații însemnante, în funcție de următorii factori: substanță în cauză, particularitățile circulației sanguine și limfatice, circulația hidroelectrolitică, felul țesuturilor în cauză, starea funcțională a țesuturilor, intensitatea proceselor inflamatorii (hiperpermeabilitate vasculară, proteoliză, schimbarea echilibrului hidroelectrolitic și de pH), echilibrul hormonal, unele particularități individuale etc.

În general, raportul dintre concentrațiile sanguină și tisulară de substanțe antiinfecțioase este, deseori, dar nu totdeauna, în favoarea țesuturilor. Acest raport nu se menține întotdeauna constant, putându-se nota deosebiri individuale în cadrul unor procese patologice.

Astfel, se pot observa uneori în pulmon, ficat, splină, în focare necrotice și mai ales în rinichi, niveluri de antibiotic superioare acelora din singe. Invers, în oase, articulații, ochi și mai ales în creier și în lichidul cefalorahidian, concentrațiile locale de antibiotic sunt, de obicei, mult mai joase decât în singe. În țesuturile mortificate, sfacete, sechestre osoase, cazeum, concentrația antimicrobiană variază de la un antibiotic la altul (de ex., tetraciclina și uneori chiar penicilina se pot concentra în țesuturi necrotice, lincomicina în oase și cavități seroase, HIN-ul în cazeum etc.).

In infecțiile cavităților naturale, care în mod normal sunt populate cu o floră saprofită, sau în cavitățile și căile naturale de obicei sterile, dar care au o legătură directă sau indirectă cu exteriorul (sinusuri, bronhii, alveole pulmonare, tub digestiv, căi biliare, căi urinare, uter etc.) trebuie să se ia seama de o serie de factori, care se pot interinfluența în mod complex. Cităm astfel: modul în care s-a produs infecția și posibilitățile

de reinfecții cu o floră unică sau mixtă ; infecția numai în interiorul cavității (în pereții ei) sau și în țesuturile învecinate ; felul și abundența florei saprofite conlocuitoare și relațiile ecologice sau concurența biologică față de agentul patogen ; pH-ul și compoziția substanțelor din cavitățile infectate (enzime, lizozim, substanțe nutritive etc.) ; posibilitatea de eliminare și scurgere a lichidelor acumulate acolo, concentrațiile de antibiotice care se pot obține în cavități, în pereții lor, și în țesuturile învecinate ; acțiunea antibioticelor nu numai față de agentul patogen dar și (uneori foarte important) asupra florei saprofite.

In infecțiile digestive, mai trebuie avut în vedere și posibilitățile de transfer a unui factor de rezistență la antibiotice de la un fel de germen la alții (de ex., de la colibacil la salmonele sau shigele).

Tratamentele prelungite cu antibiotice, dacă inhibă flora saprofită, pot să ducă la tulburări de dismicrobism și, suprimind flora concurență, pot întârziarea vindecării și pot contribui astfel la prelungirea stării de purtător.

În infectiile căilor respiratorii, digestive, biliare, renale etc., trebuie neapărat să se țină seama de toți acești factori în alegerea și conducerea tratamentelor.

In infecțiile cavităților naturale, care în mod normal sunt sterile (de ex., alveole pulmonare, bazinet și vezică urinară, cavitatea uterină, seroase, diverse etc.), trebuie să se țină seama de tulburările mecanice produse de acumularea produselor patologice și de posibilitatea de revenire la normal, de expansionare a viscerelor învecinate și de colabarea cavităților seroase, pentru asigurarea unei vindecări de calitate.

De asemenea, trebuie ținut seama de felul lichidelor patologice acumulate în seroase (lichid pleural, cefalorahidian, sinovial etc. ; dacă este transsudat, exsudat, lichid fibrinos sau purulent). Trecerea substanțelor antimicrobiene în aceste cavități este, pînă la un oarecare punct, în raport cu concentrația sanguină a substanței respective, dar concentrația lor nu poate depăși un anumit prag. În transsudate, trec practic numai substanțele dializabile și necuplate de proteine, în timp ce în exsudate, în lichidele fibrinoase și în cele purulente, concentrațiile de substanțe antimicrobiene pot fi mai mari. Acțiunea unor antibiotice este mai scăzută în medii bogate în proteine. Unele pot fi inactivate de puroi și de unele enzime, care se pot degaja acolo (de ex., pentru sulfamide). Sensibilitatea germenilor este diferită în funcție de compoziția și pH-ul mediului în care ei se dezvoltă.

In cavitățile patologice (abcese, flegmoane, caverne, carii osoase etc.), procesul de vindecare depinde de mai mulți factori : posibilitățile de evacuare a produselor acumulate în aceste cavități ; posibilitățile de reducere, colabare sau umplere ale cavităților ; posibilitățile de extirpare a focarului infecțios sau a membranei piogene ; nivelurile substan-



țelor antimicrobiene din interiorul cavității, din peretele cavității și din țesuturile învecinate.

Prezența de corpi străini infectați în focarele septice (calculi, cateteri, fire de sudură, meșe, schiye sau proiectile etc.) joacă, de multe ori, un rol hotăritor în menținerea infecției.

Dacă germenii dintr-o cavitate, dintr-un țesut sau dintr-un corp străin au ajuns la multiplicarea lor maximă, un număr dintre ei se vor afla (ca într-o cultură veche) într-o stare de latență, ceea ce îi vor face mai puțin sensibili la antibiotice.

Cu cît totalitatea populației microbiene din întreg organismul bolnav sau dintr-un focar infecțios (cavitate naturală, abces, cavernă etc.) este mai mare, cu atât vor fi și un număr absolut mai mare de mutante rezistente, care vor putea fi selecționate, în cazul unui tratament cu antibiotice. Aceasta constituie un motiv în plus pentru evacuarea colectoarelor sau lichidelor infectate, care pot uneori stagna în organismul bolnav.

Dezinfectantele, antisepticele, antibioticele și chimioterapicele, aplicate local la suprafața unui țesut infectat sau în lumenul unei cavități (naturale sau patologice) infectate, pot realiza acolo concentrații antimicrobiene foarte mari. Totuși, acest lucru nu este de multe ori suficient pentru a asigura o acțiune antimicobiană eficace în intimitatea țesuturilor învecinate, care întrețin infecția.

Uneori, dezinfecțantele și chiar antibioticele pot fi mai nocive pentru țesuturile macroorganismului, decât pentru germenii patogeni.

Alteori, suprafețele infectate sunt acoperite cu țesuturi necrozate, exsudate fibrinoase, mucus, puroi etc., în care antibioticele pot uneori să nu se dizolve și să nu difuzeze decât mai greu. Chiar dacă aceste produse conțin o cantitate suficientă de antibiotic, ele constituie corpi străini, care împiedică sau întirzie vindecarea. În secrețiile unor celule (de ex., lacrimi, salivă, bilă, suc pancreatic, suc intestinal, lapte etc.), în lichidul secretat de plexurile coroide (L.C.R.), în lichidele pleural, pericardic, peritoneal, sinovial etc., ca și în mucusul secretat de celulele mucoaselor căilor respiratorii, digestive, urogenitale etc., și în urină, concentrația de antibiotic depinde la început, dar numai pînă la un anumit punct, de concentrația de antibiotic din singe, fără însă să poată depăși un anumit prag corespunzător posibilităților maxime de secreție-eliminare ale celulelor secretorii în cauză.

Aceasta constituie una din limitele acțiunii antibioticelor și explică o serie de insuccese clinice obținute la unii bolnavi tratați chiar cu doze mari de antibiotice.

O terapeutică unilaterală, spre pildă simplă asigurare a unui nivel antimicobian în interiorul unei cavități infectate, nu va putea duce de obicei la vindecarea infecției; numai aplicarea consecventă a unui complex de măsuri multilaterale va putea fi urmat de un succes deplin. Există însă și rare excepții; atunci cînd există o tendință naturală spre

vindecare spontană, se poate întimpla ca un simplu tratament antimicrobian să determine sau să grăbească vindecarea.

În cazurile unui focar infecțios circumscris, dacă el este singurul țesut infectat, se poate întimpla ca extirparea chirurgicală în bloc a acestui focar să ducă la vindecarea *per primam* (dacă acest lucru este tehnic posibil).

Infecții acute. Infecțiile acute (mai ales cele sistemice) sunt, de obicei, unimicrobiene. Infecțiile acute cu germenii grampozitivi răspund, de cele mai multe ori, repede și bine la tratamentul cu antibioticele active față de germenul în cauză.

În aceste cazuri, nivelurile de eficiență inhibitorie (NEI) și chiar nivelurile de eficiență bactericidă (NEB) pot fi mult superioare unității, ajungind la 10, 100 și chiar mai mult.

În infecțiile sistemice cu germenii gramnegativi, rezultatele sunt deseori mai slabe, ceea ce se explică și prin faptul că se obțin NEI subunitare sau abia peste 1 și numai rareori peste 5 (cu antibioticele cunoscute pînă astăzi). În infecțiile urinare însă, antibioticele se concentrează în urină, iar rezultatele pot fi mai bune (vezi și tabelele XLI la pag. 271, XLII la pag. 272 și XLIII la pag. 274).

Este de observat în plus, că germenii grampozitivi dezvoltă, de obicei, o rezistență mai încet și mai rar decît acei gramnegativi (atât prin selecționare de mutante rezistente, cât și prin factor transmisibil de rezistență — factor R).

Infecții viro-bacteriene. În infecțiile acute ale căilor respiratorii, o infecție virală (neinfluențabilă de antibioticele uzuale) este urmată adesea de o suprainfecție bacteriană (de obicei, cu germenii saprofici, potențial patogeni). Atât timp cît aceasta din urmă nu s-a produs, este inutil și chiar dăunător să se încerce o profilaxie precoce cu antibiotice, care de cele mai multe ori nu face decît să selecționeze germenii rezistenți. Utilizarea precoce de antibiotice poate fi, de obicei, evitată la adult, dar deseori este mai greu de evitat la copilul mic, la care suprainfecțiile bacteriene pot lua un mers supraacut și foarte grav.

Infecții cronice, recăderi tardive, puseuri acute, reinfecții repetate. Aceste situații pot fi întlnite în: sinuzite cronice, bronșite cronice, colecistite, cistite, pielite, pielonefrite, metroanexite etc. În toate aceste cazuri trebuie încercat să se precizeze dacă este o infecție unimicrobiană persistentă, care face redeșteptări declanșate de factori ajutători, sau sunt reinfecții repetitive, favorizate de factori locali anatomici, funcționali sau patologici. Reinfecțiile repetitive pot fi pricinuite de fiecare dată de același fel de germen (de ex., infecții urinare repetitive prin reinfecții colibacilare) sau de alți germenii sau de asociații de germenii. În cazul infecției unimicrobiene este justificat un tratament prelungit, cu speranță (nu totdeauna justificată) de a obține o vindecare.



În cazul reinfecțiilor repetitive se recomandă tratamente discontinue (tratamentul puseurilor acute), fiecare tratament fiind adaptat la germe-nul în cauză. Această atitudine este, de obicei, recomandată în bacteriu-riile asimptomatice ale femeilor gravide.

În cazul unei afecțiuni cronice, o reaprindere a infecției poate fi pricinuită de o reinfecție, de o suprainfecție, de redesteptarea aceleiași infecții cu același germen (care și-a păstrat sensibilitatea primitivă la antibiotic, dar care a supraviețuit în stare latentă) sau de apariția de mutante rezistente.



De cele mai multe ori vindecarea este rezultatul următoarelor măsuri medicale sau medico-chirurgicale complexe, adresate întregului organism boala: *repaus, tratament igienico-dietetici, tratament simptomati-cic*, la care se adaugă după caz *tratament fiziopatologic de reanimare, asanarea și drenarea focarelor infecțioase* și, în sfîrșit, uneori și *anti-bioticoterapie*.

Întotdeauna trebuie căutate și tratate cauzele ajutătoare, de agrava-re, de întreținere a infecției sau de producere de suprainfecții.

2.2.3. Tratamentele clasice ale principalelor infecții (Listă alfabetică, cuprinzând afecțiuni, boli, agenți patogeni)

Infecții specifice

<i>Sistemică</i> (sau localizări diverse)	Pag.	<i>Infecții locale</i> (sau localizate de obicei)	Pag.
Actinomicoza	77	Sistem nervos :	
Amibiaza	78	Encefalite	95
Antrax	82	Meningită : — meningo-cocică	118
Bedsonia	83	— TBC și virală	118
Bruceloza	85	Tetanos	160
Candidioza	85	Parotidită (oreion)	126
Colibacil	90	Trahom	161
Difteria	92	Angine	78
Enterococ	99	Difterică	79
Febra recurrentă	101	Fuzospirilară	80
Febra tifoidă	102	Streptococică (și scarlatina) .	80
Gonococcia	103		
Gripa	104		

Haemophilus influenzae	105
Klebsiella pneumoniae	112
Lepra	114
Leptospiroze	114
Limfogranulomatoza inghinală benignă	115
Limforeticuloza benignă	116
Listerioza	116
Malaria	116
Morva	125
Mycoplasma	125
Miyagawanella	125
Neisserii	125
Ornitoza	126
Pesta	128
Pneumococ	129
Piocianic	129
Proteus	138
Psittacoza	139
Q (Febra Q)	101
Reumatism (articular acut)	139
Rickettsioze	142
Scarlatina	144
Sifilis	148
Spirochetoze	149
Stafilococii	149
Streptococii	155
Tetanos	160
Tifos exantematic	160
Toxoplasmoza	161
Tuberculoza	162
Tularemia	165
Varicela	166
Variola	166
<i>Infecții respiratorii :</i>	
Febra Q	101
Gripa	104
Guturai	105
Pneumonia pneumococică	130
Pneumonia primară atipică (micoplasma)	130
Psittacoza-Ornitoza	139
Tusea convulsivă	165
Tuberculoza	162
<i>Infecții digestive :</i>	
Dizenteria	93
Febra tifoidă	102
Hepatite	105
Holera	106
Lambliaza	113
Salmoneloze	143
<i>Infecții venerice :</i>	
Gonoreea	103
Limfogranulomatoza (Nicolas-Favre)	115
Șancru moale	157
Sifilis	148
Trihomoniaza	162
<i>Afectiuni cutanate :</i>	
Antrax	82
Erizipel	99
Erizipeloid Rosenbach	101
Herpes	106
Vaccina	166
Zona	166
<i>Osteo-articulare :</i>	
Reumatism articular acut	139
<i>Purtător (eliminator) de germeni..</i>	
	139

Infecții nespecifice
(sau cu etiologie variată)

*Infecții cu localizări variate
sau infecții sistémice :*

Abcese	75
Arsuri	82

*Infecții locale
(sau de obicei localizate) :*

Angine	78
Conjunctivite, keratite	91



Artrite	82	Meningite	117
Flebite	102	Otite. Otomastoidite. Sinuzite .	127
Gangrena gazoasă	103		
Osteomielite	126	<i>Infecții respiratorii :</i>	
Profilaxia infecțiilor	138	Bronșite	83
Septicemii	145	Bronhopneumonii	83
Soc septic, endotoxic, gramnegatiiv	158	Bronșite cronice	84
Graviditate	104	Căi superioare	107
	*	Empieme	95
		Pneumonii	130
		Pleurezii	129

Afecțiuni digestive :

Caria dentară, pulpite acute, abcese dentare	86
Colite, enterocolite, diarei acute	90
Diaree	92
Dispepsii acute la copil	92
Gastrite acute, gastroenterite	103
Peritonite, pelviperitonite	127
Toxiinfectii alimentare	160

Afecțiuni hepatobiliare :

Colecistite, angiocolecistite	86
---	----

Afecțiuni cardiovasculare :

Arterite	82
Embolii, tromboembolii	95
Endocardite	96
Flebite	102
Limfangite	115
Pericardite	128

Afecțiuni urinare :

Cistită	86
Infecții urinare	108
Nefrite	125
Pielite, pielonefrite	129

Afecțiuni genitale la femei :

Avort	83
Anexite	77

Infecții puerperale și postabor-	
tum	107
Metrite, metroanexite	124
Pelviperitonite	127

*Infecții ale sistemului
osteoarticular :*

Artrite, artroze	82
Osteomielite	126

Infecții ale părților moi :

Abcese	75
Arsuri	82
Celulite	86
Dermite	92
Empieme	95
Flegmoane	103
Gangrenă gazoasă	103
Infecții locale colectate	75
Limfangite	115
Noma	126

În paginile care urmează, sunt menționate în ordine alfabetică, extrem de succint, ca într-un dicționar, situațiile mai des întâlnite, *afecțiunile, bolile și agenții patogeni*, redînd principalele linii de conduită terapeutică, care au dat de obicei rezultate mai bune. Acestea au fost culese atât din literatura de specialitate, cit și din experiența noastră proprie. Nu sunt menționate decit cu totul în treacăt acele boli bine studiate de specialiști (tuberculoză, boli venerice, reumatism poliarticular acut, lepră etc.) ale căror tratamente au putut fi atât de bine precizate, încit există scheme precise de tratament, care trebuie aplicate în masă. De asemenea, nu sunt menționate nenumărate alte boli mai rare sau care intră în competența strictă de specialitate din diferite domenii medico-chirurgicale.

Pentru detalii se va consulta, bineînțeles, literatura de specialitate.

Abcese, flegmoane, colecții, empieme. *Infecții locale necollectate* (celulite, paniculite etc.). Pot avea localizări variate și pot fi pricinuite de diferiți agenți patogeni (coci și bacili grampozitivi și negativi, bacili acidorezistenți, germeni aerobi și anaerobi, micelii și chiar paraziți ca amibe și viermi).

Inainte de colectare, în infecții limitate, circumscrise, benigne, afecțibile, nedureroase se poate încerca un tratament conservator cu repaus, comprese umede, antialgice și eventual antiinflamatorii minore (nu se administrează : fenibutazonă și corticosteroizi). Antibioticele sunt dese inutile sau dăunătoare. În infecții zgomotoase, mai ales dacă apare durere,



febră, frisoane și semne locale de infecție acută, se fac toate eforturile pentru izolarea și studierea agentului patogen, în vederea determinării sensibilității lui la antibiotice.

Pentru cercetarea agentului patogen, recoltările se fac, atunci cind este posibil, chiar din focarul septic: în septicemii și în abcese metastatice, se caută germanii și în singe (hemoculturi), precum și în alte focare metastatice mai accesibile sau, eventual, la nivelul porții de intrare, dacă aceasta este cunoscută. De exemplu, într-un flegmon profund (perirenal), în care se bănuiește o infecție stafilococică, se pot căuta germanii în singe și în urină, în eventualele piödermite (furuncule, hidrosadene etc.) sau chiar în nas, deoarece este posibil să se găsească peste tot unul și același germen. Alteori, localizarea specială a infecției, chiar în lipsa datelor de laborator, poate îndreptăti medicul să facă unele presupuneri privitoare la agentul patogen; de exemplu: în limfangite — streptococ betahemolitic, în abcese dentare — streptococ viridans, stafilococ și anaerobi, în abcese de prostată — gonococ, colibacil, entero-coc, proteu, piocianic etc.

În infecțiile streptococice, penicilina este antibioticul de elecție și poate fi utilizată fără a mai aștepta o antibiogramă. În infecțiile stafilococice sau cu bacili gramnegativi, având în vedere frecvența tulpinilor rezistente, mai ales în mediu spitalicesc, trebuie să se efectueze întotdeauna antibiograme, care sunt indispensabile pentru instituirea unui tratament științific.

Tratamentul cu antibiotice în unele infecții nacolectate sau nedrenate, duce, de multe ori, la amendarea sau chiar dispariția semnelor clinice și la o vindecare reală sau doar una aparentă. În ultima situație, există pericolul persistenței focarului infecțios, care se poate menține într-o stare latentă, timp de mai multe zile, săptămâni sau chiar luni. Există uneori pericolul redeșteptării acestor focare, cu reaprinderi inflamatorii locale, cu însămînări în vecinătate sau cu diseminări la distanță. Uneori, se poate asista la o nouă localizare metastatică, cum ar fi un abces cerebral, o tromboflebită regională sau la distanță (cerebrală), un focar pulmonar sau de osteomielită etc. sau se poate produce o însămînare hematogenă gravă, o septicemie. Dintre toți agenții patogeni, stafilococul este acela care este mai des incriminat în astfel de forme evolutive.

Infecții locale colectate. De îndată ce se produce puroi, mortificări tisulare, care constituie flegmone, abcese sau empieme, se procedează la asanarea focarului infecțios (evacuare și drenare) și la utilizarea locală și (sau) generală de substanțe antimicrobiene, de preferință bactericide.

Cooperarea între chirurg, infecționist și om de laborator este, de obicei, de cel mai mare folos.

Antibioticele care s-au dovedit mai deseori utile sunt penicilinele naturale și semisintetice și antibioticele oligozaharide, mai rar macrolidele sau alte antibiotice. Tetraciclinele atât per os, cât și intravenos,

sint de obicei inutile sau contraindicate, mai ales administrate concomitent cu penicilina.

Atitudinea practică în cazul abceselor, colecțiilor, a flegmoanelor și a tuturor focarelor infecțioase comportă mai multe etape și anume :

— Puroiul se examinează direct la microscop, după colorarea Gram, Ziehl și Giemsa ; se fac culturi, antibiogramă și, ulterior, identificarea agentului patogen. Chiar dacă abcesul este incizat de la început, este obligatoriu să se facă examenele citate mai sus, pentru ca medicul să evite unele greșeli grosolane și regretabile.

— Evacuarea puroiului și a țesuturilor mortificate constituie a doua preocupare de căpătenie, deoarece de executarea ei corectă depinde, de cele mai multe ori, vindecarea bolnavului. Subliniem încă o dată că incizia corectă nu numai că nu favorizează diseminarea, dar chiar o preîntîmpină ; dimpotrivă, exercitarea de presiuni pe zona inflamată („stoarcerea“) favorizează foarte mult diseminarea infecției. De execuțarea corectă a drenajului depinde, de obicei, reușita actului chirurgical.

Actul chirurgical va fi eventual precedat, întovărășit și urmat de un tratament cu antibiotice și chimioterapice. Acestea vor fi alese în funcție de germenul în cauză.

În cazul abceselor colectate, inaccesibile actelor chirurgicale (abcese multiple hepatic sau în viscere), medicul va trebui să se mulțumească cu un tratament cu antibiotice (alese deseori în mod empiric) și cu un tratament simptomatic. Rezultatele sint, de obicei, mai slabe și prognosticul mult mai rezervat.

Infecții cronice și fistule. În aceste cazuri tratamentul local (chirurgical) trece pe primul plan, antibioticele aplicate local sau parenteral neavind decât un rol secundar.

În funcție de localizarea acestor infecții (abcese ale părților moi, abcese dentare, cerebrale, pulmonare, de prostată etc.), tratamentele vor fi neapărat conduse și complete de către specialiști.

Actinomicoza. Infecția actinomicotică este deseori rebelă. Se fac tratamente mixte, chirurgicale și antifungice, cu penicilină, sulfamide (sulfametoxidiazină) sau combinația sulfametoxazol + trimetroprim (Septrin, Bactrim) ; eventual administrare de iod (vezi și capitolul 4.1.13).

Anexite, metrite, perimetrite, pelviperitonite. Aceste afecțiuni sint tratate de specialiști. Ele pot fi pricinuite de o serie de germeni : streptococ și stafilococ (din ce în ce mai des stafilococi „de spital“, rezistenți la antibiotice), colibacil, enterococ, anaerobi (funduliformis, clostridii), hemofili, pneumococ, proteu, piocianic, klebsiele etc. Tratamentul trebuie condus de un specialist, care se va consulta cu un infecționist sau cu un om de laborator pentru tratamentul cu antibiotice.

Tratamentul cu antibiotice, general și local (injecții și infilații locale), trebuie cuprins în totalitatea măsurilor terapeutice. Uneori este hotăritor, mai ales în tratamentul precoce al infecțiilor acute, alteori este numai ajutător, în cadrul celorlalte măsuri terapeutice. Avind în vedere



multitudinea agentilor patogeni, eventual responsabili de infecție, ca și sensibilitățile lor diferite la antibiotice, alegerea antibioticelor se face, pe cît posibil, în funcție de germanul în cauză (cunoscut sau numai bănuit).

Trebuie să se acorde o mare atenție modului în care se face recoltarea produselor patologice, ca și aprecierii rolului, eventual patogen, pe care îl pot avea germanii izolați. În general, se preferă antibiotice bactericide și se contraindică asocierea de penicilină cu tetracicline.

Rezultatele depind de eficacitatea măsurilor medico-chirurgicale și de sensibilitatea germanilor față de antibioticele utilizate.

În cazul anexitelor supurate, evacuarea puroiului este necesară (punctii sau evacuare chirurgicală).

În infectiile cronice, tratamentul este complex și se bazează mai puțin pe antibiotice și mai mult pe alte măsuri.

(vezi și „Infectii puerperale” și „Septicemii”).

Amibiaza. Infectie datorită unui protozoar (*Entamoeba histolytica*), relativ rară și, de obicei, benignă la noi în țară. Boala este de declarare și izolare obligatorie. Ea se manifestă sub forma unei dizenterii, de obicei subacute sau trenante (formele acute sunt frecvente în țările calde) sau sub forma unei infectii latente (eliminatori de chisturi). Rareori, se produce la noi în țară infestarea ficatului cu abcese amibiene hepatice. Diagnosticul de laborator cere o oarecare tehnicitate.

Tratamentul se bazează pe medicamente *antiamibiene directe*: emetină, derivați de chinolină (Entero-Vioformul, Mexaform, Clorochin), derivați arsenicali (Carbarson), dar mai ales metronidazol (Flagyl) și pe *antibiotice*, ca tetraciclina, paromomicina (Humatin) etc., care prin acțiunea lor asupra florei intestinale stinjenesc indirect nutriția amibelor.

Tratamentul de elecție îl constituie *metronidazolul*, activ în toate formele de amibiază (inclusiv abcesul de ficat). Se recomandă o doză de 500—750 mg (1 g !)/24 de ore, timp de 15—20 de zile (vezi și cap. 4. 1. 15.).

Angine, amigdalite și faringite :

a) *Generalități.* Aceste infectii pot fi pricinuite de o serie de agenți patogeni : *virusuri* (respiratorii, enterovirusuri, virusurile febrelor eruptive, herpetic, agentul mononucleozei infecțioase etc.) ; *bacterii* (streptococ, stafilococ — din ce în ce mai des stafilococi „de spital”, rezistenți la antibiotice —, pneumococ ; difteric ; klebsiele, aerobacter și alte enterobacteriacee, ca bacil coli, proteu, piocianic ; neisserii ; anaerobi, ca bacilul funduliformis ; asociații fuzospirilare etc.). De asemenea, se mai pot produce uneori infectii primare luetice, tuberculoase, cu bacilul antraxului și altele. Printre *agenții micotici* semnalăm : *Candida albicans* (mai ales după antibiotice, la copii și bătrâni), *Leptothrix*, *Aspergillus* și altele.

Tabloul clinic al anginelor poate fi realizat și după leziuni traumaticice (mai ales după amigdalectomii) ; în urma unor contacte locale

cu substanțe chimice nocive (sodă caustică, gaz lampant, tinctură de iod etc.), în intoxicații cu metale grele, în uremie, precum și în boli de singe (mioze acute, agranulocitoze) și chiar și în neoplasme faringoamigdaleiene.

Anginele fiind mai totdeauna contagioase, se impun de regulă luarea de măsuri antiepidemice.

Orice angină cu depozite, false membrane, țesuturi mortificate, reacții hemoragice, edem local, la bolnavi cu o alterare marcată a stării generale, impune investigații de urgență pentru precizarea etiologiei (infecție difterică, streptococică, fuzospirilară, mononucleoză infectioasă, agranulocitoză, boală de singe etc.) și va fi tratată în consecință.

În toate anginele, în funcție de forma lor clinică, se va institui totdeauna un tratament local (gargară, spălături etc.) și un tratament general nespecific.

În privința tratamentului etiologic, în *viroze* antibioticele uzuale sunt inutile sau dăunătoare, permitând selecționarea unei flori rezistente bacteriene sau micotice, care poate pricina infecții secundare.

În anginele micotice cu *Candida*, se suprimă administrarea de antibiotice (dacă acestea au fost utilizate și dacă ele nu sunt indispensabile), se aplică un tratament local de curățire mecanică și aplicații locale de antimicotice, ca nistatina (*Mycostatin*, *Stamicin*), în pulbere fină sau în suspensie de ținut în gură (nu drageuri de înghiștit ca atare!) (vezi și cap. 4.1.13).

În boli de singe și, în special, în agranulocitoză, având în vedere gravitatea extremă a infecțiilor bacteriene supraadăugate, administrarea de antibiotice este absolut indicată (penicilină sau alt antibiotic în funcție de flora predominantă, dar în orice caz nu se administrează cloramfenicol sau sulfamide, mai ales dacă această afecțiune a apărut după administrarea acestora).

În *anginele bacteriene*, antibioticele sunt deseori indicate. Ele vor fi alese în funcție de agenții etiologici și de sensibilitatea acestora la antibiotice.

Dintre anginele bacteriene nu vom menționa decât cîteva, care ridică probleme mai însemnante prin contagiunea lor, prin gravitatea lor, prin complicațiile precoce sau tardive pe care le pot pricina și prin faptul că ele pot fi influențate favorabil printr-un tratament cu antibiotice.

b) *Angina difterică*. Simpla suspiciune de difterie implică izolarea obligatorie a bolnavului într-un serviciu de specialitate, unde se fac de urgență investigațiile necesare și unde se decide imediat (chiar înainte de a obține rezultatul de laborator al culturilor), dacă trebuie aplicat de urgență un tratament cu antitoxină difterică. În cazul laringitelor obstruante suspecte de difterie, la copilul mic, se aplică un tratament complex: antitoxic, antibacterian, antiinflamator și, dacă este necesar, un tratament de dezobstruare (descongestionante, aspirații, intubații, traheotomie). Tratamentul antimicrobian de elecție se face



cu eritromicină (CMI = 2—4 mg/ml), în doză de 2—3 g/24 de ore, la adult, și 40—60 mg/kilogram, la copil, timp de 8—12 zile. Se mai pot utiliza: ampicilina (CMI = 0,8—1 mcg/ml), cefaloridina (CMI = 0,6—1 mcg/ml) și poate chiar tetraciclina (CMI = 0,5—5 mcg/ml), care însă având numai un efect bacteriostatic este mult mai puțin indicată.

Toxiinfectia difterică se tratează cu antitoxină și antibiotice; purtătorii de baciil difteric se tratează cu antibiotice, iar profilaxia difteriei se face cu anatoxină difterică (excepțional cu antitoxină și numai, în anumite condiții și pe timp limitat, cu antibiotice).

c) *Angina fuzospirilară* se tratează cu igiena gurii, spălături repetitive și antibiotice local, penicilină V ținută în gură și suptă, și pe cale generală, penicilină G i.m. sau penicilină V 800 000—1 600 000 u./ 24 de ore, timp de 3—8 zile.

d) *Angina streptococică* (cu streptococi beta-hemolitici, grup A) este contagioasă; bolnavii sunt izolați (eventual la domiciliu) și tratați în mod corespunzător. Ea poate fi punctul de plecare a unor infecții de vecinătate: otite, sinuzite, adenite, adenoflegmoane, ca și al unui erizipel al feței, care apare după cîteva zile, sau al unei toxiinfectii speciale: scarlatina (de izolare obligatorie). De asemenea, poate fi punctul de plecare a unor diseminări hematogene, dînd septicemii (eventual, cu metastaze supurate multiple). Angina streptococică poate produce nefrită în focar sau poate fi urmată după 2—3 săptămîni de complicații grave: glomerulonefrita acută (poate evoluă către vindecare sau, mai rar, către cronicizare și evoluție progresivă, cu hipertensiune și scleroză renală), boala reumatismală sau coreea, ambele cu sau fără afectare cardiacă. Mai rar, apare o purpură, cu substrat imunobiologic. Aceste urmări tardive, care pot evoluă progresiv, sunt reaprinse și exacerbate de suprainfecții streptococice. Pentru depistarea acestor afectiuni, este necesară întotdeauna o supraveghere atentă a foștilor bolnavi, care au avut angine streptococice. Insistăm asupra faptului că, în privința atitudinii medicale, nu trebuie făcut nici un fel de deosebire între o angină streptococică simplă și una cu eruptie (scarlatină) și nici între reumatismul postanginos (sau postscarlatinos) și reumatismul poliarticular acut (boala reumatismală).

Pentru preîmpinarea suprainfecțiilor streptococice este necesară, de multe ori, o profilaxie cu antibiotice.

Tratamentul de elecție al anginelor streptococice se face cu penicilină. În caz de alergie la penicilină, se recurge la eritromicină sau la lincomicină sau la pristinamicină, care sunt însă mai puțin active. Tetraciclinele, sulfamidele și alte antibiotice sau chimioterapice, active *in vitro* față de streptococ, au doar un efect bacteriostatic mult mai puțin eficace decât cel al penicilinei și de aceea sunt contraindicate.

Ca tratament local, bolnavii pot ține în gură pastile de guanofiazonă (*Faringosept*, *Iversal*).

În general, în cazurile usoare, pentru sterilizarea faringelui și pentru ca bolnavul să devină necontagios, este suficient un tratament cu

doze mici de penicilină G (400 000—800 000 u./24 de ore), menținute timp de 8—12 zile. Dacă se recurge la peniciline cu eliminare rapidă, ca penicilina G cristalină sau la penicilina V, doza zilnică trebuie divizată în 3—4 prize egale, administrate la intervale egale în decursul celor 24 de ore. Dacă se recurge la preparate cu eliminare mai întirziată (procainpenicilină, singură sau în amestec cu penicilină sodică sau potasică, sau preparatul Megacillin), se pot distanța injecțiile la 12 ore. În cazul infecțiilor ușoare, de preferință după 24—48 de ore de terapie cu penicilină G, conform indicațiilor de mai sus, se poate administra o injecție de 600 000 u. la copil și de 1 200 000 u. la adult, de benzatin-penicilină (*Moldamin*), care asigură un nivel eficace de penicilină, timp destul de îndelungat, pentru a duce la sterilizarea bolnavului.

Este mai important să se atingă niveluri de penicilină înalte bactericide, chiar intermitente, decât niveluri mici menținute constant. În infecții grave, cînd există pericolul unei diseminări regionale sau generale sau cînd aceasta s-a și produs, dozele de penicilină vor fi sporite, iar intervalele dintre injecții vor fi micșorate (vezi și „*Endocardite*“ și „*Septicemii*“).

Avînd în vedere că infecția streptococică, nu numai că nu conferă o imunitate antibacteriană, ci poate crea chiar o stare de alergie cu hipersensibilizare la diferite fractiuni alergizante ale streptococilor, este necesar să ferim pe fostul bolnav de noi contacte cu streptococi. Acest deziderat trebuie respectat mai ales în primele 2—4 săptămîni după terminarea anginei. De asemenea, el va fi respectat în toate cazurile și pe o durată mult mai îndelungată (eventual, chiar ani de zile), în cazul apariției unor complicații cu substrat alergic, cum ar fi glomerulonefrita, reumatismul poliarticular și, mai ales, în cardita reumatismală etc.

Profilaxia suprainfecțiilor streptococice, mai ales atunci cînd fostul bolnav (convalescentul) reintră în mediul său familial, unde de multe ori există purtători de streptococ, se face cel mai comod tot cu penicilină. Se poate administra bolnavilor la plecarea din spital o injecție cu benzatin-penicilină, ca antibiotic de depozit (la copii 600 000 u., la adulți 1 200 000 sau chiar 2 400 000 u.). Recomandăm ca în tiptul spitalizării sau cît timp bolnavul se află sub tratament cu penicilină, să se facă în teren, în mediul din care vine bolnavul (acasă, la școală, la locul de muncă etc.), o anchetă pentru depistarea purtătorilor de streptococi și, eventual, să se procedeze la sterilizarea lor.

Avînd în vedere că dintre anginele cu streptococ beta-hemolitic sunt periculoase numai acelea cu streptococi din grupul A, este de dorit să se poată realiza cu ușurință un diagnostic bacteriologic corect. Pentru aceasta, s-a recomandat ca metodă de orientare folosirea de rondele de hîrtie de filtru îmbibate cu bacitracină, în concentrație de 2 u./ml, care plasate pe suprafața unei plăci cu geloză-singe, însămînată cu streptococul de cercetat, împiedică creșterea streptococilor din grupul A, dar nu a celorlalți streptococi.



e) *Angina ulceronecrotică și noma* se tratează cu penicilină în doze mari sau cu alte antibiotice cu spectru asemănător, ca eritromicină sau lincomicina.

Antrax (*infecția cărbunoasă, pustula malignă, edemul malign, cărbunele visceral și septicemia cărbunoasă*). Aceste infecții sunt de declarare și izolare obligatorie într-un serviciu de boli infecțioase. Antibioticul de elecție este penicilina, dar uneori pot fi întâlnite infecții cu bacterii cărbunoase mai rezistente la penicilină și mai sensibile la eritromicină sau la tetracicline (ceea ce va necesita uneori recurgerea la aceste antibiotice). În infecțiile obișnuite, doza zilnică de penicilină este de circa 1 600 000—3 200 000 u., divizată în 6 injecții, făcute la intervale egale. În infecțiile grave, doza va fi mai mare, iar intervalele dintre injecții vor fi mai scurte. Eventual, poate fi necesar să se administreze penicilină și intravenos în perfuzii. În general, durata totală a tratamentului este de 6—12 zile. Serul anticărbunos este, de obicei, inutil și depășit, fiind mai puțin activ și putând pricinui accidentele clasice ale seroterapiei.

Arsuri. Arsurile superficiale, foarte puțin întinse și care nu interesează regiunile mai delicate, nu prezintă probleme importante. Dimpotrivă, toate celelalte arsuri constituie cazuri de urgență, care trebuie neapărat tratate în servicii de specialitate. Tratamentul este complex și trece în linii mari prin următoarele etape: terapia șocului și a reechilibrării hidroelectrolitice și proteice; profilaxia și terapia infecțiilor precoce streptococice și stafilococice (de obicei, cu penicilină G sau peniciline semisintetice, de tipul oxacilinelor, sau cu cefaloridină); profilaxia și terapia infecțiilor secundare cu piocianic (măsuri antiepidemice extrem de riguroase, antibiotice de tipul gentamicinei sau colistinei și, eventual, aplicații locale de antiseptice, ca nitrat de argint, clorhexidină etc.); grefe și chirurgie reparatorie, dacă este cazul. Pentru conducerea tratamentului antiinfectios în condiții optime se recomandă călduros o colaborare strânsă între specialiștii în arsuri, specialiștii în terapie antimicrobiană (infecționiști, specialiștii în laborator clinic și patologaști etc.) și epidemiologi-igieniști specializați în aceste probleme.

Arterite. Arteritele, în general, nu beneficiază de tratamente cu antibiotice. Fac excepție arteritele luetice, în care tratamentul cu penicilină constituie un adjuvant prețios. În ceea ce privește arteritele rickettsiene și pararickettsiene, utilizarea tetraciclinelor pare indicată, dacă etiologia este sigură, mai ales în fazele evolutive precoce. Problema este încă în studiu. Unele arterite, mai ales dacă se intovărășesc de tulburări de circulație (eventual obstrucție arterială), beneficiază de un tratament chirurgical de specialitate.

Artrite și artroze. Acestea pot fi de natură degenerativă, datorită unui viciu de metabolism, de natură alergică sau infecțioasă. În artritele infecțioase, germanii mai des în cauză sunt streptococul, stafilococul (deseori stafilococ „de spital“, rezistent la antibiotice), bacilul tuberculos și gonococul, dar aproape toți germanii patogeni pot fi responsa-

bili de aceste afecțiuni (colibacil, piocianic, klebsiele, proteu, aerobacter, hemofili, brucele, bacilul rujetului, anaerobi etc.) (vezi și „Abcese”). Tratamentul cu antibiotice, general și local, trebuie cuprins, în mod judicios, în totalitatea măsurilor terapeutice. Uneori, el este hotăritor, alteori numai ajutător. În toate artritele supurate, evacuarea puroiului este indispensabilă. Tratamentul local este de mare însemnatate. De multe ori, s-a arătat util un tratament local prin evacuarea lichidului și apoi introducerea în articulație a unui volum mic (2–10 ml) de substanțe fibrinolitice și de antibiotice active. De multe ori, este indispensabil să se recurgă la un tratament chirurgical ortopedic de specia-litate. Colaborarea între specialiști și laboratorul clinic este de mare folos.

Avort. Avortul incomplet, chiar dacă nu prezintă semnele unei infecții, trebuie tratat ca și un avort septic de către specialiști. Având în vedere gravitatea acestor infecții, trebuie inceput un tratament antimicrobian încă înainte de izolarea și studierea germenului în cauză, utilizind antibioticele probabil utile.

În judecarea acestei probleme trebuie ținut seama de următorii factori: de unde vine bolnava și ce antibiotice se utilizează acolo, care sunt germenii și care este sensibilitatea lor mai des întâlnită, așa cum rezultă din studiul statistic și din experiența maternității respective. Este de observat că asistăm din ce în ce mai des la infecții cu stafilococ, proteu și piocianic, rezistenți la antibioticele uzuale (vezi și „Infecții puerperale”).

Bedsonia (Miyagawanella, Pararickettsia). Agenți ai limfogranulomatozei, psittacozei-ornitozei (vezi „Limfogranulomatoza”).

Blenoragia (vezi „Gonococcia”).

Bronhopneumonii și bronșite. Acestea pot fi datorite unui număr mare de germenii, izolați sau în asociere. Bronhopneumoniile bacteriene pot fi primitive sau secundare unor infecții virale. După tratamentul cu antibiotice, flora bacteriană se poate modifica sau poate fi înlocuită cu *Candida*. Rezultatul tratamentului cu antibiotice va fi, bineînțeles, diferit, în funcție de germenii și de antibioticele utilizate.

În bronhopneumoniile hematogene, care sunt, de obicei, un epi-fenomen în cadrul unor septicemii, tratamentul trebuie să fie intens și mai prelungit. Germenii mai des întâlniți la adult sunt următorii: streptococ, pneumococ, stafilococ (uneori stafilococ „de spital”, rezistent la antibiotice), enterococ, colibacil, hemofili, klebsiele, aerobacter, proteu, piocianic etc. La sugar, nou-născut și imatur, se întâlnesc în special infecții cu stafilococ „de spital”, streptococ, colibacil, hemofili, klebsiele și piocianic. Tratamentul cu antibiotice trebuie cuprins în totalitatea măsurilor terapeutice. În general, se incepe cu penicilină G (sau ampicilină), eventual cu sulfamide sau mai bine cu amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin, Bactrim); în funcție și de antibiogramă, se va putea recurge la alte antibiotice. Deși utilizarea antibiogramei este necesară, interpretarea ei este deseori foarte dificilă.



În spută, există de obicei germeni diferiți, poate proveniți chiar din bronhii sau poate din gură sau din nazofaringe; nu se poate ști întotdeauna care dintre ei este, într-adevăr, responsabil de boala în cauză. Nu recomandăm utilizarea de rutină a streptomicinei și încă mai puțin a rifampicinei, pentru a nu masca o eventuală tuberculoză și pentru a nu favoriza selecția de mutante rezistente. Felul tratamentului, intensitatea și durata lui variază de la bolnav la bolnav și, din această cauză, nu se poate indica o schemă rigidă de comportare.

O situație dificilă este constituită de bronhopneumoniile repetate ale copiilor mici, precum și de cele care apar ca urmare a unor viroze respiratorii (rujeolă) sau a tusei convulsive, în care se pot produce recăderi cu noi germeni, selectați în funcție de antibioticul utilizat anterior.

Tratamentul bronșitelor cronice, al dilatațiilor bronșice și al tuberculozelor bronhopulmonare cu suprainfecții bacteriene, trebuie adaptat de la caz la caz, folosindu-se cît mai multe criterii (epidemiologice, anamnestice, aspectul radiologic, examenul bronhoscopic, examenul citobacteriologic și micologic al sputei, antibiograme, teste de hipersensibilizare) și, mai ales, criteriul evoluției și al practicii. Tratamentul este complex, general (și local), iar utilizarea antibioticelor trebuie socotită doar ca un mijloc ajutător, de obicei cu efect important dar trecător. Limitarea tratamentului la antibiotice, alese mecanic pe baza unei antibiograme, ca și prelungirea lui prea îndelungată constituie principalele greșeli făcute deseori în practică. Administrarea antibioticelor se face pe cale enterală sau intramusculară, eventual locală prin sonda Métras (metodă condamnată de mulți autori din cauza unor inconveniente). În general, tratamentele (mai ales prelungite) cu aerosoli, nu sunt recomandabile din cauza accidentelor de sensibilizare care se pot produce. Tratamentele prea prelungite cu antibiotice favorizează deseori apariția candidozelor bronhopulmonare sau (și) generalizate.

În bronșitele, bronhopneumoniile sau pneumopatiile repetitive se va studia posibilitatea reinfecțiilor respiratorii inferioare dintr-un focar infecțios cronic sinusal sau nazofaringian. De asemenea, se face la nevoie o bronhoscopie, în vederea descoperirii unei cauze locale (obstrucții, ectazie, stenoză, neoplasm etc.).

În bronșitele catarale banale benigne, se recomandă, în general, un tratament simptomatic și abținerea de la orice tratament cu antibiotice.

Bronșita cronică cu puseuri acute se complică, de obicei, cu fenomene obstructive prin hipersecreție de mucus, spasm bronșic (bronșită astmatiformă) și emfizem pulmonar. Ea duce cu timpul la insuficiență cardiorespiratorie progresivă. Fiecare nou puseu infecțios, grăbește această evoluție și, din această cauză, trebuie luate toate măsurile posibile pentru preîntâmpinarea sau tratarea cît mai precoce a acestor infecții. Unii autori preconizează tratamente prelungite, mulți tratamente anuale cu doze mici de antibiotic; alții preconizează doar tratarea cît de precoce a fiecărui nou puseu, fie utilizând antibioticul

care s-a dovedit util în infecția precedentă (bănuind germeni restanți), fie trecind la un nou antibiotic (bănuind o infecție de altă natură sau germeni deveniți rezistenți la primul tratament).

Părerile nu sunt unanime și criteriul practicii trebuie să fie acela hotărîtor. Antibioticele care s-au dovedit mai des utile sunt următoarele: tetraciclinele, ampicilina, amestecul trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin).

Bruceloza. Bruceloza acută de primoinfecție beneficiază de tratamentul cu antibiotice. Se recurge, de obicei, la un tratament asociat: tetraciclină (2–3 g/24 de ore) + streptomycină (2 g/24 de ore în primele 7–10 zile, apoi cite 1 g/24 de ore, timp de 10–20 zile, divizat în 2–4 injecții intramusculară). Eventual, se asociază și sulfamide (sulfadiazină 8 g/24 de ore, sau o sulfamidă-depozit 1–2 g/24 de ore) sau, poate cel mai bine, amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), 4 g/24 de ore. Acest tratament se prelungește aproximativ 3 săptămâni. În formele subacute, mai ales în cele cronice și în perioadele afebrile, se recurge la măsuri complexe de tratament igieno-dietetic, vaccinoterapie și desensibilizare (când există o hiperergie pronunțată la brucelină). Antibioticele vor fi utilizate în perioadele acute. Asocierea hormonilor corticosteroizi la antibiotice este preconizată de către unii autori și criticată de către alții. Nu se poate formula o regulă generală, totdeauna valabilă.

Candidioza. Infecțiile cu candida (*Candida albicans* sau *Monilia albicans*) se produc mai des la nivelul mucoasei bucofaringiene, mai rar pe muccasa anogenitală și încă mai rar în tubul digestiv, în căile respiratorii inferioare, în căile urinare și excepțional în infecții sistemice viscerale. Ele apar la copiii mici, la bătrâni, la bolnavii gravi, mai ales la acei tratați cu antibiotice cu spectru larg, administrate pe cale orală, sau la cei la care s-a inserat un cateter intravenos, care este păstrat timp îndelungat.

Tratamentul candidiozei mucoaselor accesibile constă din curățirea mecanică, spălări repetate cu soluții slabe de bicarbonat sau de lugol și aplicații locale de antimicotice, ca nistatina (Mycostatin, Stamicin) sau de derivați de oxichinoleină (Intestopan, Saprosan, Siosteran). Aceste substanțe fiind insolubile, trebuie aplicate local în pulbere foarte fină sau în suspensii.

Micostaticele în drajeuri nu pot fi active decât eventual în candidioza intestinală! Candidiozele bronșice cedează deseori odată cu închiderea tratamentului cu antibiotice cu spectru larg și în urma tratamentului candidiozei bucofaringiene și esofagiene; care întreține infecția bronșică. În cazuri rebele, se pot face atingeri locale (prin bronhoscopie) cu o soluție apoasă, proaspătă de amfotericină B (1 mg/ml). În candidiozele viscerale, este nevoie să se recurgă la tratamente periculoase cu



amfotericină B, administrată parenteral, care însă vor fi conduse de un specialist.

Caria dentară, pulpite acute, abcese dentare (vezi și „Abcese“). În caria dentară de gradul al III-lea cu pulpă, gangrenă și granulom dentar, în general, nu se recomandă utilizarea locală a antibioticelor. Acțiunea bactericidă locală a acestora este, de obicei, mai redusă și cu o sferă de activitate mai îngustă decit aceea a antisepticelor. Antibioticele sunt inutile și nu dau decit o falsă impresie de siguranță în toate aceste infecții, care de obicei sunt infecții cu germeni „de spital“, rezistenți la antibiotice. Tratamentul local și, mai ales, asanarea mecanică, vor fi pe primul plan.

În infecțiile dentare și parodontare, pe lîngă tratamentul loco-regional făcut de un specialist și, mai ales atunci cînd asanarea nu este posibilă, se recurge și la administrarea parenterală de antibiotice active pe majoritatea germanilor de supurație și pe anaerobi (de ex., penicilină, oxacilină, ampicilină, cefaloridină, eritromycină). Tetraciclinele sunt mai puțin active și se contraindică administrarea lor împreună cu penicilina. La bolnavii cu endocardită reumatismală, extracțiile dentare și operațiile pe granuloame trebuie precedate, însotite și urmate de un tratament cu penicilină (1 milion U./24 ore) sau ampicilină cu streptomycină sau cu kanamicină (0,25 g × 4/24 ore), timp de 2–3 zile. În extracțiile multiple și laborioase, se poate, de asemenea, administra un tratament scurt de protecție de același fel, timp de 24–48 de ore.

Celulite. Celulitele infecțioase cu piogeni beneficiază deseori, dar nu totdeauna, de un tratament cu antibiotice (de ex., penicilină). Uneori, este bine să se renunțe la antibiotice, deoarece ele pot contribui la o evoluție torpidă, cu recidive tardive sau cu evoluție către scleroză (uneori scleroze retractile). Această evoluție poate fi observată și în celulitele membrelor sau ale trunchiului și în celulitele periviscerale (de ex., perirenale).

Cistite (vezi „*Infecții urinare*“).

Colecistite și angiocolécistite. În colecistite și angiocolécistite, tratamentul trebuie să fie complex: medical și, eventual, chirurgical, în funcție de multiplii factori, care pot interveni în producerea acestor afecțiuni. Recomandăm colaborarea între medicul internist, chirurg și medicul de laborator clinic.

Cind infecțiile sunt favorizate și întreținute prin piedici în scurtele bilei (piedici anatomici, malformații, litiază, procese proliferative, compresii de vecinătate etc.) tratamentul antispastic și antiinfecțios (cu antibiotice) nu poate fi decit paliativ. El nu scutește, de multe ori, de intervenția chirurgicală ulterioară; deseori, aceasta se va face chiar mai greu din cauza modificărilor fibroase care se pot produce în infecțiile prelungite tratate conservator. În colecistitele acute (piocolecist și colecistă gangrenoasă), se recurge de urgență la un tratament chirurgical, avîndu-se grije să se recolteze produse patologice pentru

examene de laborator (bacteriologic, culturi, antibiogramă). Tratamentele cu antibiotice și chimioterapice pot fi de multe ori folositoare ; uneori (mai ales în cazurile de imbolnăvire recentă), ele pot duce la o vindecare rapidă. De multe ori, însă, tratamentele acestea nu dă decât o ameliorare îrcătoare, înșelătoare sau sănătăță efect.

În afara unor agenți patogeni mai mari (protozoare și metazoare), germenii bacterieni mai des întâlniți în aceste infecții sunt următorii : colibacil, enterococ, klebsiele, aerobacter, salmonele, stafilococ, streptococ, proteu, piocianic, bacteroizi etc.

În conducerea tratamentului, se va avea în vedere, în primul rînd, asigurarea unui drenaj eficace (regim alimentar, drenaj medicamentos, tubaje, intervenții chirurgicale), iar în privința antibioticelor și chimioterapicelor se vor prefera cele care se elimină și se concentrează în bilă, ca : ampicilina, penicilina, eritromicina, spiramicina (Rovamycin), novobiocina, tetraciclinele, rifampicina și, în mai mică măsură, sulfamidele (tabelul I). Dintre acestea, se alege antibioticul care este mai activ față de germenul în cauză. În cazurile în care funcția de eliminare biliară este stinjenită (prin lezare hepatică sau prin obstacol în scurgerea bilei), eliminarea antibioticelor prin bilă și, mai ales, concentrarea lor în bilă sănătăță, de asemenea, diminuăte.

TABELUL I

Conecențările bilare ale principalelor antibioticute utile în infecțiile biliare

Antibioticul	mcg/ml bilă
Ampicilina	10–300
Eritromicina	50–250
Novobiocina	4–125
Oleandomicina	10–200
Penicilina G	1–30 u./ml
Rifampicina	25–150
Spiramicina	10–50
Sulfamidele	50–160
Tetraciclinele	12–300

În colecistitele cu veziculă biliară exclusă, tratamentul cu antibiotice are foarte puține șanse de succes. Administrarea de antibiotice se face, în general, oral sau pe cale intramusculară sau intravenoasă. Administrarea de antibiotice cu sonda în duoden (cu excepția antibioticelor, care sunt inactivate de sucul gastric) nu este superioară administrației orale, deoarece absorbția se face la fel. Este cu totul iluzoriu să se credă că antibioticulele administrate cu sonda în duoden ar putea realiza o concentrație mai mare printr-o difuziune retrogradă în căile

biliare. Unii au propus însă, lăudând în prealabil o serie de precauții, introducerea unui dren în coledoc și injectarea sub presiune a unor antibiotice (neomicină sau kanamicină) în căile biliare, în special la purtătorii cronici de bacili tifici. Metoda nu este lipsită de pericole, iar rezultatele sunt indoielnice sau nule.

În cazul colecistitelor tifice și al purtătorilor biliari recenti de bacili tifici, se poate încerca o sterilizare prin executarea simultană a unei antibioticoterapii energice și prelungite cu ampicilină (4 g/24 de ore, timp de 45–60 de zile) cu o colecistectomie. În cazul purtătorilor cronici de bacili tifici, rezultatele sunt nesigure și se pot observa recidive tardive sau eliminări intermitente de bacili tifici după mai multe luni.

Antibiotice active

Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveuri (maxim)

Antibiotic*	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
			Nivel	NEI
Colistină sau polymixină	35–90	3	8! 5–1–0,1	2! 1,6–0,03
Cefaloridină	30–70	5–15	60! 30–1–0,4	12! 2–0,08
Gentamicină	85–95	6–12	16! 1–0,4	2! 1–0,03
Kanamicină	60–95	6–15	30! 20–10–0,5	5! 1,3–0,03
Acid nalidixic	70–90	80	100! 32–1–0,5	1! 0,4–0
Cloramfenicol	70–95	12	30! 15–1	2,5! 1–0,08
Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin)	70–90	1–16	30–5	30! 2–0,3
Penicilină G	0–5	50–100	100! 10–0,2	2! 0,2–0
Sulfizoxazol	35–80	30	160–50	5–1,6
Nitrosurantoină	80–90	75	5–1	0
Ampicilină	30–70	5–50	40! 16–0,05	8! 3–0

* Sensibilitatea la antibiotice trebuie determinată pentru fiecare tulipină în parte.

sau ani de la executarea tratamentului. Administrarea îndelungată, timp de 2—3 luni, de amestecul sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), 2—3 g/zi, pare să ducă deseori la o sterilizare, dacă nu coexistă o litiază biliară, care să necesite în plus o intervenție chirurgicală. Cercetările sînt în curs.

Pentru urmărirea tratamentului, este bine să se facă înainte, în timpul și după suspendarea tratamentului, o serie de biliculturi canticative, spre a se putea aprecia abundența și felul florei microbiene.

În cazul infestărilor parazitare (amibe, lamblii, ascarizi, strongioides etc.) se recurge la tratamente antiparazitare de specialitate.

TABELUL II

asupra colibacilului*

de antibiotice (în mcg/ml sau u./ml), obținute în cursul tratamentelor uzuale. NEI teoretic și minim)

Urină		BHS		L. C. R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
400—10	130—3	2—0,02	0,6—0	2—0	0,6—0
1000!	200!	20!	4!	10!	1!
200—100	40—20	1—0,4	1—0,01	2—0,2	0,4—0
40—10	6—3—0,8	2—1—0	0,3—0	0	0
600—100	100—6	8—0	1—0	10!	1!
1000—200	12—2,5	25—0,1	0,3—0	0	0
400—30	33—2,5	10—1	0,8—0,08	10 6—0,5	0,8! 0,4—0
1500—50	1500!	?	?	0	0
100—3					
1500—100	30—1	30! 5—0,1	0,6! 0,1—0	30! 0,5—0,02	0,6! 0,01—0
1000—100	30—3	160—25	5—0,8	15—5	0,5—0,16
500—50	6—0,8	0	0	0	0
6000—200	1000—4	500! 1—0,5	100! 10—0,2	30! 10—0,1	6! 2—0



Colecții (vezi „Abcese“).

Colibacil (*Escherichia coli*, familia *Enterobacteriaceae*). Bacil gram-negativ; bacili izolați, rareori în perechi sau în lanțuri scurte, uneori cocobacilar sau chiar cociform. Mobilitate redusă sau imobili. Au fost descrise forme capsule. Saprofit normal al intestinului gros, uneori și în porțiunea distală a intestinului subțire. Este foarte răspândit în natură la om, animale, în apele de canal, pe sol etc. Deseori, este responsabil de infecții urinare (cistite, pielite, pielonefrite), colecistite și angiocolecistite. Poate produce septicemii și meningite. În ultimii ani, se observă infecții cu colibacili rezistenți la antibiotice, care produc otite, bronhopneumonii, abcese pulmonare, meningite etc. Unele tulpini de colibacili sunt enteropatogene pentru sugari, copii mici, adulți și bătrâni în stare de cașexie. Ei sunt nepatogeni pentru adultul sănătos, care însă poate infecta sugarul.

Redăm în tabelul II lista antibioticelor care, eventual, pot fi utile în infecțiile cu colibacil.

Colibaciloză (vezi „Infecții urinare“ și „Septicemii“).

Colite, enterocolite și diarei acute. Având în vedere multiplii factori, care intervin în producerea și întreținerea colitelor și a diareilor acute, nu se poate vorbi de un tratament al colitelor. Factorul infectios poate fi uneori pe primul plan în declanșarea bolii. Alteori, acest factor intervine mult mai puțin și în mod secundar în întreținerea bolii, în cadrul unor tulburări complexe de absorbție și de malnutriție, dezechilibre neurovegetative, tulburări circulatorii locale, tulburări secretorii și de peristaltică intestinală, dismicrobisme diverse, fenomene alergice etc. Uneori, colitele cronice cu ahilie gastrică, dispepsie de fermentație sau de putrefacție, sunt urmarea tardivă a unei dizenterii cronice, deseori nediagnosticată și nefratață la timp. Germanii mai des întâlniți în colite sunt următorii: colibacili enteropatogeni, salmonele, enterococ, stafilococ, proteu, piocianic, klebsiele, aerobacter, anaerobi și bineînțeles, germanii specific unor îmbolnăviri intestinale (bacilul tific, vibrioul holeric, bacili dizenterici și agenții micotici).

Cu excepția infecțiilor specifice citate, tratamentul se bazează pe repaus, regim, medicație simptomatică, corectarea tulburărilor hidroelectrclitice și deficiențelor enzimatice (dacă există) și cu totul excepțional pe antibiotice. Chiar și în enteritele cu coli patogen la copilul mic și în holera, reechilibrarea hidroelectrolitică trebuie să fie pe primul plan, iar antibioticale, cu toată importanța lor, nu vor avea decât un rol secundar.

Marea majoritate a enteritelor acute grave neapărat supuse la o rehidratare rațională (orală, de fiecare dată cind aceasta este posibil, sau și intravenoasă). Se vor administra pe cale orală soluții izotone, eventual neglucozate la început și care conțin săruri de sodiu, potasiu,

calcii și acetat de sodiu (de ex., soluții Ringer, Krebs etc.). Aceleași soluții pot fi utilizate și pe cale intravenoasă.

În diareea acută, recomandăm în mod deosebit ca tratamentul să nu fie început cu antibiotice, ci cu regim alimentar și terapie simptomatică asociată cu „antiseptice intestinale”, de tipul oxichinoleinelor (Sberosan, Saprostan, Intestopan, Mexaform). Dacă aceste simple măsuri nu duc la ameliorarea rapidă a bolii sau dacă apar semnele clinice ale unei diseminări hematogene sau ale unei infecții specifice (în special ale unei salmoneloze sistémice sau ale unei dizenterii), numai atunci se va recurge la antibiotice.

În cazurile în care este necesar să se recurgă la antibiotice și chimioterapice, trebuie să se țină seama de experiența cazurilor similare anterioare și, eventual, și de antibiogramă, în cazul infecțiilor specifice cu un anume agent patogen.

Recomandăm călduros ca tratamentele cu antibiotice să fie cît mai scurte și nu repetitive deseori sau schimbate rînd pe rînd cu cîte un alt antibiotic la fiecare incident clinic sau la fiecare nouă coprocultură și antibiogramă.

În alegerea antibioticelor, trebuie să se țină seama de însușirile farmacologice ale acestor substanțe în privința absorbției lor intestinale, în general, și a locului de absorbție, în particular. Medicamentele vor fi, în consecință, administrate pe cale orală, parenterală sau în clismă. O serie de antibiotice și chimioterapice au o slabă absorbție intestinală și deci permit administrarea orală a unor doze mari, capabile să realizeze concentrații înalte în lumenul intestinului. În această categorie intră: streptomicina, neomicina, colistina (colimicina), paromomicina, polimixina, nistatina și sulfamidele insolubile. Uneori, însă, în cazul unor ulcerări multiple și întinse, și mai ales la copilul mic, sugar sau nou-născut, absorbția poate să nu fie neglijabilă și să se producă chiar fenomene generale toxice grave (mai ales în cazul neomicinei).

În cazul diareilor acute, al gastroenteritelor și al enterocolitelor, care însotesc deseori toxiinfecțiile alimentare, tratamentul cu antibiotice este, de obicei, dăunător sau inutil (vezi „Gastroenterite” și „Toxiinfectii alimentare”).

În enteritele *stafilococice postantibiotice* (diagnostic ușor de asigurat printr-un frotiu din scaun colorat cu Gram), se va suprima antibioticul care a declanșat boala (de multe ori o tetraciclină), se face o reechilibrare hidroelectrolitică corectă, se administrează antibiotice active față de stafilococul în cauză (oxacilină, eritromicină, neomicină etc.) și se repopulează flora intestinală saprofită.

Pentru enteritele cu *Candida*, vezi „Candidioza”.

Conjunctivite, keratite bacteriene, ulcer corneean (infecții oculare de pol anterior).

Conjunctivitele acute banale și benigne cedează, de obicei, repede cu spălături locale repetitive și instilații cu antiseptice blinde sau cu



colir cu antibiotice cu spectru larg (tetracicline). Conjunctivitele grave sau rebele la tratament, keratitele și ulcerele corneene vor fi tratate neapărat de un specialist, care va recurge la un tratament complex.

Aceste afecțiuni beneficiază deseori de un tratament local cu antibiotice, cu condiția ca germenii în cauză să fie sensibili la antibioticele utilizate. Asocierea de antibiotice cu hormoni corticosteroizi nu trebuie folosită decât cu prudentă și în cunoștință de cauză, deoarece corticoizii pot favoriza infecția, diseminarea și exacerbarea ei, iar, în caz de ulcer cornean, pot favoriza perforarea corneei. Germenii mai des întâlniți în infecțiile polului anterior al ochiului sunt următorii: bacilul Morax-Axenfeld și Weeks, pneumococ, streptococ, stafilococ, gonococ, klebsiele, piocianic, hemofili, germenii rickettsiformi, agentul trahomului, PPLO etc.

Dintre antibioticele și chimioterapicele mai des eficace cităm: penicilina, tetraciclinele, cloramfenicolul, sulfacetamida (nu sulfatiazolul a cărui soluție este puternic alcalină). În trahom, sunt active: sulfamidele, penicilina și tetraciclinele. În conjunctivitele gonococice, penicilina administrată pe cale generală și locală dă, în general, rezultatele cele mai bune. Profilaxia infecției gonococice la nou-născut trebuie făcută cu *nitrat de argint*, care este activ și față de piocianic, și nu cu penicilină, care prezintă o serie de inconveniente (vezi și cap. 4.1.10.3.).

Dermite (vezi „*Erizipel*“ și „*Stafilococ*“).

Diaree. Diareile acute se pot produce din foarte multe cauze. Multe din ele sunt de origină alimentară, alergică, prin tulburări secretorii, prin dismircobisme sau de cauză virală sau bacteriană etc. Ca regulă generală, se face, în primul rînd, un tratament igieno-dietetici și simptomatic, la care se pot adăuga eventual dezinfecțante sau eubiotice intestinale (*Meraform*, *Intestopan*, *Saprosan*, *Siosteran* etc.); nu se administrează antibiotice (vezi și „*Colite*“ și „*Dispepsi acute la copil*“).

Difteria. Infecția difterică se poate localiza pe mucoasa conjunctivală, nazală, faringiană, amigdaliană, laringiană, bronșică, anogenitală, pe tegumentele cutanate mai subțiri ale copilului mic sau pe plăgi. Difteria este o boală de izolare obligatorie, care trebuie tratată de specialiști (vezi „*Angine*“).

Dispepsi acute la copil. Tratamentul dispepsiilor trebuie adaptat, în mod dinamic, de la caz la caz și va fi întotdeauna complex, de preferință condus de un pediatru competent. Având în vedere că în etiologia dispepsiilor primare și secundare intervin de multe ori, concomitant sau succesiv, diferenți germenii patogeni sau dismircobisme intestinale, se pot folosi deseori cu succes, tratamente cu antibiotice și chimioterapice (sulfamide, penicilină, ampicilină, antibiotice cu spectru larg sau antibiotice cu acțiune asupra germenilor gramnegativi). Uneori în dispepsi, poate fi vorba de o infecție specifică nerecunoscută, cu un anumit agent patogen, ca de pildă, o salmonelă sau o shigelă. Antibioticele sau chimioterapicele utilizate empiric, deseori în doze prea mici, nu au decât o acțiune trecătoare de deprimare sau mascare a infecției

și de selecționare de tulpini rezistente. Din aceste motive, se recomandă să se facă totdeauna, în toate dispepsiile, nu numai în cele „infecțioase”, ci și în cele „alimentare”, precum și în cele „enterale” și în cele „parenterale”, mai întii un tratament dietetic, de reechilibrare, un tratament simptomatic și cu antiseptice de tipul oxichinoleinelor. Ulterior (sau concomitent), se fac examene bacteriologice repetitive pentru studiul florei, eventual patogene, și pentru studiul comportării acestor germenii față de diversele antibiotice sau chimioterapice. Ele însă nu vor fi utilizate decât la nevoie și atunci în doze sigur active.

În toxicoze (sindromul sever de deshidratare cu aspect toxic în cadrul unor enterite), tratamentul se bazează pe o reechilibrare hidroelectrolitică, instituită precoce și condusă în mod rațional. În aceste situații, antisepticile și antibioticile trebuie considerate doar ca un tratament ajutător. Tratamentele cu antibiotice, active față de germenul în cauză, sunt însă indispensabile în cazul infecțiilor cu colibacili patogeni la copilul mic sau al infecțiilor cu stafilococ „de spital”.

Nu recomandăm utilizarea fără discriminare a antibioticelor mai ales în cure prelungite și repetitive. Streptomicina pe cale orală, administrată în mod rutinier, este de multe ori inutilă sau chiar dăunătoare, deoarece provoacă vărsături, dismicrobisme intestinale și rezistență bacteriană.

Dizenteria. *Dizenteria bacteriană*, boala de izolare obligatorie cel puțin în faza acută, trebuie tratată de un specialist, deoarece de multe ori necesită o atitudine curativo-profilactică complexă, în funcție de agentul patogen și mai ales în funcție de forma clinică. Astfel, dizenteria cu *Sh. shigae* este deseori foarte gravă cu zeci sau chiar peste o sută de scaune în 24 de ore, cu toxemie și cu o alterare profundă a stării generale: în schimb, dizenteria cu *Sh. flexneri* și mai ales cu *Sh. sonnei*, este mai benignă, simulând uneori o enterocolită banală benignă, care rămîne nedagnosticată și se poate chiar vindeca repede în mod spontan.

Dizenteria amibiană în țările temperate poate, de asemenea, să evolueze mai benign, dar de obicei mai trenant. și ea poate rămîne nedagnosticată. *Entamoeba dysenteriae* este foarte sensibilă la metronidazol (Flagyl).

Sensibilitatea la antibiotice a bacililor dizenterici este variabilă, totuși ei sunt de obicei sensibili la tetracicline, oxichinoleine și la antibioticice oligozaharide. Uneori, este necesar să se facă antibiograme.

Pe lîngă repaus, regim alimentar și tratament simptomatic, antibioticele și chimioterapicele au un rol hotărîtor, mai ales în dizenteria bacteriană acută și de primoinfecție. Rezultatele sunt cu atât mai bune, cu cât tratamentul este mai precoce. În dizenteriile cronice, în fazele subacute ale bolii și mai ales în fazele latente, antibioticele nu reprezintă, de obicei, decât un tratament ajutător.



Afînd în vedere sensibilitatea generală a bacililor dizenterici față de antibiotice și chimioterapice, ca și numărul mare de îmbolnăviri, care se pot produce la un moment dat, s-a recomandat, în repetate rînduri, din motive de comoditate, să se recurgă la tratamente-tip. Utilitatea practică a acestor tratamente standardizate este de netăgăduit, ele însă nu trebuie aplicate în absolut toate cazurile și, mai ales, trebuie repede renunțat la ele, atunci cînd nu dau rezultatele scontate. În general, tratamentele standard trebuie folosite atît timp cît sunt utile (adică cît timp proporția rezultatelor bune este mare: 75—80%). În funcție de modificarea florei precumpănită (Sh. shigae, Sh. flexneri, Sh. sonnei etc.) și în funcție de creșterea procentuală a tulpinilor rezistente, vom fi nevoiți să schimbăm sau să adaptăm schemele de tratament.

În general, tratamentele standard trebuie rezervate numai cazurilor acute de primoinfecție, tratate precoce (în primele zile de boală); în formele prelungite, în cazuri de recidivă și, mai ales, în dizenteria cronică, se recurge la tratamente complexe individualizate, în funcție de însușirile germanilor în cauză, folosind și judecînd cu discernămînt rezultatele date de antibiograme, de antecedentele, de starea actuală a bolnavului și modul lui de a reacționa.

În aplicarea schemelor de tratament, în dizenteria acută de primoinfecție (spre deosebire de tuberculoză), recomandăm ca atitudine generală, să se utilizeze un singur antibiotic, administrat pe timp scurt (tratament de atac timp de 1—4 zile), care va fi folosit în dizenterii ani de-a rîndul, atît timp cît se constată că el mai este activ; nu recomandăm deci folosirea de la început a unui număr mare de antibiotice diferite. În felul acesta, se întirzie apariția de tulpi rezistente la toate antibioticele și, în special, a colibacililor cu factor transmisibil de polirezistență. În caz de insucces al schemei de tratament, se poate recurge la alte tratamente. În decursul ultimilor 30 de ani, s-au arătat deosebit de utile o serie de scheme. Inițial, sulfamidele (sulfatiazol sau sulfadiazină, în doze medii, mai degrabă mari, administrate timp de 6—8 zile) au dat vindecări spectaculoase în cazuri de dizenterie acută cu *Sh. shigae*. Cu timpul, însă, rezultatele nu au mai fost cele scontate, cazurile cronice s-au înmulțit, au apărut numeroase tulpi rezistente, ceea ce a determinat recurgerea la alte scheme de tratament. Tetraciclinele în doză de atac unic (la adult, 2 g dintr-o dată, apoi 1 g după 12 ore și încă 1 g după alte 12 ore) au ocasionat și ele un număr mare de succese, cu o vindecare rapidă (clinică, rectoscopică și bacteriologică) în peste 85—90% din cazuri. Procentul rezultatelor bune nu a început încă să scadă simțitor în ultimii ani.

Rezultate aproape la fel de bune se pot obține, în dizenteria relativ benignă a adultului de acum de la noi din țară, cu tratamente de atac cu „antiseptice intestinale“ (*Saprosan* sau *Intestopan*, în doze de 12

tablete în prima zi și 8 tablete/zi timp de 2—3 zile, sau *Mexaform*, în doze pe jumătate decit cele de mai sus).

Cloramfenicolul, administrat după această schemă ca a tetraciclinei a dat rezultate aproape similare, dar utilizarea acestui antibiotic trebuie rezervată numai în cazuri speciale cu totul excepționale, în care germenul în cauză nu este sensibil decit la cloramfenicol, și, din această cauză, contraindicăm formal utilizarea sistematică a acestui antibiotic.

În funcție de sensibilitatea majorității tulpinilor de bacili dizenterici, izolați în anul respectiv, pot fi folosite, mai ales în cazuri rebele, diferite tratamente complexe, aplicate timp de 3—7 zile. Cităm astfel, combinații de 2—3 antibiotice și chimioterapice administrate pe cale orală: streptomycină (sau neomicină) + o tetracilină (sau cloramfenicol) + sulfamide (singure sau cu trimetoprim) și, concomitent, 1—2 clisme pe zi cu nitrofuran sau cu neomicină sau cu tirotricină (suspendate în apă, cu julep gumos, cu laudanum XX picături și, eventual, cu copticozii; clisma se administrează încet, după o clismă evacuatoare).

În colitele reziduale, pot fi folosite deseori cu succes preparate de oxichinoleină (Siosteran, Saprostan, Intestopan, *Mexafrom*) și, eventual, un tratament local pe timp scurt.

Embolii și tromboembolii. Emboliile vaselor accesibile, dacă sunt recunoscute la timp, necesită o intervenție chirurgicală de urgență cu extirparea cheagului și un tratament anticoagulant, condus de un specialist. Emboliile vaselor neaccesibile (de exemplu, cerebrale) necesită un tratament medicamentos anticoagulant, eventual fibrinolitic. Antibioticele sunt, de obicei, utile numai ca tratament al cauzei embolizante, dacă ea este de natură septică.

Empieme (vezi și „Abcese“). Tratamentul se bazează pe aceleași principii ca în abcese. În toate empiemele problema drenării eficace, eventual prin aspirație continuă, cu sau fără spălare sau irigare (folosind diferite dispozitive), este esențială. Tratamentul cu antibiotice, alese în funcție de sensibilitatea agentilor în cauză, administrat local și general, este de multe ori folositor, uneori hotăritor în obținerea vindecării. Având în vedere gravitatea infecțiilor stafilococice, acestea vor fi tratate intens și prelungit, folosind antistafilococice active față de tulipina respectivă (vezi „*Stafilococ*“). Bolnavul trebuie controlat, în repetate rânduri, după terminarea tratamentului. Uneori, aplicarea locală de fibrinolitice este absolut indicată. Utilizarea locală de hormoni corticosteroizi, recomandată de unii, este contraindicată de majoritatea autorilor.

Encefalite. Encefalitele trebuie tratate în servicii de specialitate. Tratamentul constă, în primul rînd, din măsurile necesare întreținerii funcțiilor vitale: reanimare hidroelectrolitică, circulatorie și respiratorie, alimentația bolnavului, prevenirea infecțiilor intercurente și, even-



tual, utilizarea de substanțe antiinflamatorii (corticosteroizi, fenilbutazonă etc.).

Encefalitele virale, în general, și cele cu substrat imunobiologic nu beneficiază, de obicei, de un tratament cu antibiotice. Corticoterapia, mai ales în encefalitele cu substrat imunobiologic, poate fi de mare folos, dar rezultatele sunt inconstante.

În encefalita herpetică, dacă diagnosticul este făcut la timp, se poate încerca un tratament intravenos cu I.D.U. (idoxuridina) (vezi și „*Herpes*“ și cap. 4.1.14.).

Encefalitele rickettsiene, leptospirotice sau luetice se tratează cu antibiotice, în funcție de agentul în cauză. În encefalitele bacteriene survenite în cursul septicemilor sau al meningoencefalitelor bacteriene se recurge, de asemenea, la antibiotice sau chimioterapicele indicate în funcție de germenii în cauză (vezi și „*Meningite*“ și „*Septicemii*“).

Endocardite bacteriene. Endocarditele bacteriene trebuie tratate în servicii spitalicești, unde se poate obține o colaborare eficace între interniști (cardiologi), reanimatori, infecționiști și medici de laborator clinic. În afara tratamentului igieno-dietetic, simptomatic și de specialitate cardiovasculară, tratamentul cu antibiotice are rolul hotăritor. El va fi totdeauna masiv, alegindu-se antibioticele și dozele, care asigură un efect bactericid față de germenul în cauză, și va fi prelungit relativ mult timp.

Endocarditele bacteriene nefrataate evoluează întotdeauna către moarte. Rezultatul tratamentului depinde, pe de o parte, de instituirea cit mai precoce a lui și, pe de altă parte, de buna lui adaptare față de germenul în cauză. În consecință, trebuie să se facă întotdeauna, și cit mai repede posibil, toate eforturile pentru izolarea agentului cauzal și pentru determinarea sensibilității lui la antibiotice (inclusiv CMI și CMB).

De multe ori, diagnosticul este pus relativ tîrziu. În cazul bolnavilor cu afecțiuni valvulare congenitale sau reumatismale, care (în urma unei extracții dentare, a unei nașteri, a unui avort sau a unor infecții aparent benigne, ca furunculoză, abcese, amigdalite, colecistite etc.) prezintă o stare febrilă sau subfebrilă prelungită (mai ales dacă apar și eritrocite în sedimentul urinar), medicul este obligat să se gîndească, în primul rînd, la o endocardită. Se vor practica 4—6 hemoculturi repetate în cursul primelor 24—48 de ore, folosind medii diferite (în aerobică, în atmosferă cu CO₂, în anaerobică). Hemoculturile trebuie urmărite cu atenție, zi de zi, timp de cîteva săptămâni, făcîndu-se transplante oarbe pe alte medii (și eventual inoculați în oul embrionat de găină). Hemoovoculturile permit, de multe ori, izolarea diferitor germeni, printre care și rickettsii și forme L, care altfel nu ar putea fi puse în evidență (metoda este însă laborioasă, costisitoare și expusă la erori).

De multe ori, diagnosticul de endocardită este asigurat prin pozitivarea hemoculturilor. Instituirea tratamentului poate fi, de obicei, în-

tîrziată cu 1—2 zile, timp necesar pentru executarea antibiogramei și determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) față de antibioticele, care vor fi eventual utilizate. Tratamentul trebuie astfel instituit, încît să realizeze în singe niveluri antimicrobiene nu numai bacteriostatice, dar de 4—8 ori mai mari decit nivelul minim bactericid (NEB > 4).

În cazurile foarte grave, mai ales dacă există semnele clinice ale unei septicemii cu metastaze multiple, încă înainte de obținerea rezultatelor de laborator, se poate începe un tratament intens adaptat la germenul probabil în cauză (streptococ viridans, enterococ, stafilococ etc.).

În general, se consideră că tratamentul trebuie să conste din asocierea simultană a unei peniciline (sau cefalosporine) cu un antibiotic oligozaharid sau aminoglicozid. Această asociere realizează, de obicei, o sinergie bactericidă, cu rezultate clinice superioare acelora obținute cu alte antibiotice (mai ales cu acțiune bacteriostatică, chiar dacă unele din acestea par mai active *in vitro*).

Pentru un adult, în endocardita lentă cu streptococ viridans sau în endocardita acută cu streptococ betahemolitic, tratamentul poate fi început cu o doză zilnică de 4—8 g (6—14 megaunități) dintr-o penicilină (penicilină G sau V sau ampicilină), asociată cu 1 g sau mai bine 2 g streptomycină (sau cu 1 g kanamicină sau 260 mg gentamicină), în funcție de sensibilitatea bănuită a germenului probabil în cauză. Antibioticele se administrează, de preferință, în perfuzii continue sau pe mai multe căi. Penicilina se poate administra în 8 prize/24 de ore și anume: 2—3 în perfuzii intravenoase, 3 în injecții intramusculare și 3—4 în administrări orale. Administrarea orală de penicilină trebuie să se facă pe stomacul gol (la 3 ore după prânzul precedent și la $\frac{1}{2}$ oră înainte de prânzul viitor), deoarece numai aşa se pot obține niveluri sanguine înalte. Administrarea concomitentă de 1—2 g/24 de ore de probenecid (Benemid, Tar-din), menită să concureze eliminarea renală de penicilină și astfel să asigure o penicilinemie mai înaltă și mai susținută, poate fi înlocuită cu folos cu penicilina V, în aceleași doze, efectul fiind, după unii autori, chiar mai bun.

Streptomicina (sau alt antibiotic oligozaharid sau aminoglicozid) este administrată în 4 injecții intramusculare. În felul acesta, se mențin pentru peniciline niveluri înalte, cu „vîrfuri” importante, iar pentru oligozaharide niveluri constante, suficiente și fără „vîrfuri”, care pot fi toxice.

De îndată ce se obțin rezultate suplimentare asupra naturii agențului patogen și asupra sensibilității lui la antibiotice, se va judeca dacă este cazul să se mențină tratamentul instituit sau să fie modificat. La acest moment trebuie să se determine nivelul de 24—48 de ore după instituirea tratamentului, se determină nivelul de eficiență antimicrobiană (NEI și NEB) față de germenul în cauză și se adaptează, în consecință, tratamentul pentru a obține un nivel de eficiență bactericidă (NEB) supraunitar, de preferință 4 sau chiar 8 (vezi și cap. 3.3.8.).



Tratamentul unei endocardite bacteriene trebuie să dureze în general 6 săptămâni, rar mai puțin (de ex., 4 săptămâni).

Uneori, în cazul acestor tratamente intense se pun trei probleme importante: indicația de penicilină la persoane alergice la acest antibiotic; indicația de antibiotice ototoxice, la persoane la care există un pericol important de lezare a perechii a 8-a de nervi cranieni și pericolul insuficienței renale prin antibiotice nefrotoxice.

În aceste cazuri, se ia în considerare riscul calculat al tratamentului. Uneori, chiar la persoane alergice, se poate face un tratament cu penicilină, după o eventuală desensibilizare prudentă și sub acoperire de corticosteroizi și antihistaminice; alteori, se poate recurge la o cefalosporină, față de care de multe ori nu există o rezistență încrucișată, iar alteori se poate folosi un alt antibiotic de excepție (de ex., vancomycină, 2 g/24 de ore, sau lincomicina, în doze foarte mari: 50 mg/kilogram, în perfuzie intravenoasă, în total a 6—8—30 g/24 de ore). În privința pericolului de atingere a perechii a 8-a de nervi cranieni, se pot evita nivelurile înalte prin administrări intramusculare repetitive de doze mai mici, sub control de laborator. În cazuri extreme, vom prefera un vindecat surd, decât unul care moare cu auzul intact! La bolnavii cu insuficiență renală, doza inițială de antibiotic oligozaharid este aceea obișnuită, dar repetarea administrărilor și dozele utilizate ulterior trebuie adaptate evoluției nivelului de antibiotic constatat la bolnav, prin control de laborator. În general, ne putem orienta după diureză, ureea sanguină și urinară și nivelul de eficiență inhibitorie (NEI), față de un germen de referință (vezi și cap. 4.2.3.).

Tratamentul cu antibiotice va fi adaptat în funcție de germenul în cauză și de sensibilitatea lui la antibiotice.

Endocarditele cu streptococ betahemolitic din grup A se vindecă, în general, relativ ușor și repede (în aprox. 4 săptămâni), cu un tratament intens cu penicilină.

Endocarditele cu streptococ viridans necesită tratamente mai prelungite cu penicilină + streptomycină.

Endocarditele cu enterococ (streptococ grup D, streptococ fecal) necesită tratamente intense și prelungite cu ampicilină (sau cu penicilină) + gentamicină (sau kanamicină sau streptomycină).

Endocarditele stafilococice cu stafilococ penicilinazonegativ se vindecă, relativ ușor, cu un tratament intens și prelungit, în timp ce *endocarditele cu stafilococ penicilinazopozitiv* pun uneori probleme foarte grele în alegerea și conducerea tratamentului. În tratamentul acestora, se poate utiliza unul din următoarele antibiotice: oxacilina (6—8 g/24 de ore), meticilina (8—16 g/24 de ore), cefalosporina (4—6 g/24 de ore), fucidina (2 g/24 de ore), pristinamicina (4 g/24 ore), lincomycină (4—10—30 ! g/24 de ore), vancomycină (2 g/24 de ore) sau asociieri de antibiotice, ca: rifampicină (0,9—1,2 g/24 de ore) + lincomycină; rifampicină + pristinamicină etc.

Endocarditele cu bacili gramnegativi (în special, cu piocianic), ca și *endocarditele rickettsiene și micotice* sunt greu de tratat, rezultatele fiind deseori nesatisfăcătoare. Pentru alegerea antibioticelor vezi și tabelele : II, III, IV, V, IX, X, XII, XIII, ca și „*Rickettsioze*“ și *Candidoză*.

Tratamentul aşa-numitelor *endocardite „abacteriene“* este dificil, deoarece nu se poate baza decât pe prezumții și încercări mai mult sau mai puțin empirice.

Tratamentul endocarditei bacteriene mai trebuie să aibă în vedere și alte aspecte complexe, cum ar fi : utilizarea de anticoagulante, pentru prevenirea emboliilor și a infarctelor ; utilizarea de corticosteroizi, pentru ameliorarea fenomenelor inflamatorii și pentru aşa-zisa „permeabilizare a focarelor infecțioase“ ; tratamentul *insuficienței cardiocirculatorii* (uneori și renale), care se poate produce. Marea majoritate a auto-riilor nu consideră indicată utilizarea de rutină nici a anticoagulantelor și nici a corticosteroizilor. Aceste medicamente vor fi rezervate numai pentru situații speciale. În cazurile în care endocardita bacteriană s-a localizat pe un defect congenital sau a apărut după o intervenție chirurgicală pe inimă, se pune în discuție o intervenție sau o reintervenție chirurgicală, cu tot prognosticul rezervat care există.

Fixarea momentului de intrerupere a tratamentului și recunoașterea unei febre medicamentoase (mai ales la bolnavii tratați cu meticilină) prezintă uneori dificultăți.

Pentru profilaxia endocarditelor bacteriene la bolnavii cu afecțiuni valvulare, care sunt expuși la infecții (de ex., extracții dentare), vezi „*Caria dentară*“.

Prognosticul endocarditelor este rezervat. Chiar în forme care par că evoluează favorabil, vindecările definitive se produc abia în 40—80% din cazuri.

Endometrite (vezi „*Anexite*“).

Enterite (vezi „*Colite*“ și „*Dispepsii*“).

Enterococ (*Streptococcus faecalis*). Enterococci sunt germeni coci-formi, deseori ovalari, așezăți în pereche sau în lanțuri scurte, imobili (unele varianțe însă prezintă mobilitate), grampozitivi, aerobi și anaerobi facultativi. Sunt saprofiți ai tubului digestiv. Pot deveni patogeni determinând : angiocolicistite, pielite, pielonefrite, septicemii și endocardite mai rebele la tratament, decât cele provocate de streptococul viridans.

Redăm în tabelul III lista antibioticelor eventual utile în infecția cu enterococ.

Erizipel. Afecțiunea fiind streptococică, se tratează după aceleași principii ca și alte afecțiuni streptococice (vezi „*Angine*“). Erizipelul feței se vindecă relativ ușor și repede cu sulfamide sau mai bine cu penicilină, care constituie antibioticul de elecție. În caz de alergie la penicilină, se utilizează eritromicina. Tetraciclinele și cloramfenicolul sunt contraindicate, avind o acțiune mai slabă și mai inconstantă.



Antibiotice active

**Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate
Niveluri de antibiotice (în mcg/ml), iar pentru penicilină în u./ml),**

Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
			Nivel	NEI
Ampicilină	47-85	4	40! 16-0,05	10! 4-0,01
Penicilină	0-5	6 (32)	100! 10-0,2	16! 2-0,03
Eritromicină	80-90	2-5	20! 6-1	10! 4-1-0,2
Rifampicină**		2	64! 32-5	30! 16-2,5
Acid fusidic		16	140 50-10	8! 3-0,6
Streptomycină	15-40	(10) 50	60! 30-3	(6!) 1! 0,6-0,06
Kanamicină	12-30	(10) 50	30! 20-10-0,5	(3!) 0,4-0,01
Gentamicină		(10) 50	16! 1-0,4	(1,6!) 0,3! 0,02-0,008

Asocierea unei peniciline cu un oligozaharid este sinergică și obligatorie în infectiile grave (endocardite). Se recomandă antibiotic și combinație de antibiotice.

* Oxacilina și lincomicina sunt, de obicei, mai puțin active asupra enterococului.

** Dezvoltă rapid rezistență (contraindicată în monoterapie).

Erizipelul extremităților este mai rebel la tratament. Erizipelul membrelor inferioare apare, de obicei, pe un teren lezat (tulburări circulatorii, edeme cronice, ulcere varicoase etc.). Se menține piciorul bolnav pe un plan ridicat și se tratează toate afecțiunile locale (plăgi, ulcere etc.), dacă există. Se folosesc, în general, doze mai mari de penicilină și tratamentul va fi mai prelungit, decât pentru erizipelul feței. Uneori, febra nu cedează ușor și apar regiuni dureroase cu infiltrări profunde, care pot deveni ulterior fluctuente. Este vorba de complicații (abcese sau flegmoane), apărute mai ales cînd boala se dezvoltă pe un teren varicos. Îndată ce s-a produs un abces, este necesară intervenția chirurgicală (vezi „Abcese“). Erizipelul recidivant al feței este pricinuit, de multe ori, de sinuzite cronice sau dacriocistite; apariția erizipelului recidivant al membrelor inferioare poate fi favorizată de ulcere varicoase, eczeme, infecții bacteriene sau micotice interdigitale la picioare. Tratarea acestor afecțiuni, dacă există, este absolut necesară.

TABELUL III

asupra enterocoeului*

(oarecum în ordinea preferinței)
obținute în cursul tratamentelor uzuale. NEI teoretic (maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
6000—200	1500—50	500! 1—0,5	120! 0,2—0,1	30! 10—0,10	7! 2,5—0,02
1500—100	200—16	30! 5—0,1	5! 1—0,01	30! 0,5—0,02	5! 0,1—0
60—5	30! 10—1	300—50	150! 60—10	0,6—0	0,1—0
300—10	150—5	150—25	75—12	0	0
1—0,3	0,06—0	4—1	0,2—0,06	30! 2—0	2! 0,1—0
1000—100	20—2	30! 10—1	0,6! 0,2—0,02	10! 1—0	0,2! 0,02—0
600—100	12—2	8—0	0,15—0	10! 1—0	0,2! 0,02—0
40—10	1—0,2	2—1—0	0,04—0	0	0

determinarea *in vitro*, prin metoda diluțiilor, pentru fiecare caz grav în parte a CMI, CMB și NEI, pentru fiecare

Erizipeloid Rosenbach (infecție cu *Erysipelotrix rhusiopathiae*, bacilul rujetului porcilor) se tratează cu doze medii de penicilină. În forme mai grave, se poate asocia streptomicina la penicilină.

Febra ondulantă (vezi „Bruceloză”).

Febra Q (vezi și „Rickettsioze”, „Endocardite”, „Pneumonii”).

Boala este contagioasă de la animal la om pe mai multe căi (de obicei aerogenă sau digestivă). Este determinată de *Rickettsia diaporica* (*Coxiella burnetii*). Se manifestă, de obicei, sub formă unei pneumonii interstițiale, care se poate vindeca spontan în 2—3 săptămâni. Rareori, dă localizări vasculare, în special endocardice, cu evoluție prelungită și prognostic rezervat.

Febra recurrentă. Este o boală de declarare obligatorie. La tratamentul simptomatic se adaugă penicilina, în doze medii sau mari. Tetraciclina este și ea, uneori, indicată. Compușii arsenicali sunt activi, dar nu se mai utilizează în tratament.



Febra tifoidă. Este boala de declarare și izolare obligatorie. Se tratează în mod complex de specialiști, într-o secție de boli contagioase. Tratamentul cu antibiotice este indispensabil. Tratamentul se instituie cit mai precoce, începîndu-se (mai ales în formele severe) cu o doză mică de încercare cu cloramfenicol (de ex., 0,25—0,50 g), apoi cu întreaga doză terapeutică (2—3 g/24 de ore, la adult). Dacă tratamentul este început precoce (înainte de formarea ulcerățiilor intestinale), se pot asocia doze medii de corticosteroizi, timp de 3—4 zile. În felul acesta, se obține o defervescentă mai rapidă și ameliorarea stării generale, fără însă să se scurteze durata de evoluție a leziunilor intestinale. În locul cloramfenicoului, se poate utiliza ampicilina (3—6 g/24 de ore) sau, poate chiar mai bine, amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin, Bactrim), cîte 2—3 g/24 de ore. Tratamentul antimicrobian durează în medie 6—8 zile. El va fi întrerupt după 3—4 zile de afebrilitate. Preferăm să reluăm tratamentul în caz de recădere, decit să-l prelungim mult timp în afebrilitate.

Tratamentul purtătorilor de bacili tifici este dificil. Se poate încerca un tratament prelungit de aproximativ 45—90 de zile, cu doze mari de ampicilină sau cu amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol (vezi „Colecistite“). Rezultatele sunt inconstante.

Flebite. În infecțiile bacteriene ale venelor și în funcție de agentul patogen în cauză, este util să se asocieze tratamentului general cu anticoagulante (și antiflogistic, antiinflamator) și un tratament cu antibiotice. Agenții patogeni mai des întlniți în aceste cazuri sunt următorii: streptococ, stafilococ, enterococ, pneumococ, gonococ, bacil tific, salmonele, bacteriozi, treponeme și probabil unele virusuri.

În general, se recurge la penicilină sau eritromycină în infecțiile cu germeni grampozitivi și cu cocci gramnegativi; în infecțiile cu bacili gramnegativi, se recurge la antibiotice oligozaharide, aminoglicozaide, tetracicline sau cloramfenicol.

În ultimul timp, se discută natura rickettsiană, pararickettsiană și ornitozică (*Bedsonia*) a unor afecțiuni vasculare, pentru care unii autori recomandă tratamente cu tetracicline; problema nu este încă bine lămurită. În infecțiile cronice, rezultatele sunt mai slabe, mai ales dacă agentul infecțios nu este cunoscut.

Tratamentul flebitelor septice constituie deseori o problemă deosebit de dificilă. Tratamentul de elecție constă, de multe ori, din ligatura venei, extragerea cheagului sau eventual extirparea venei trombozate. Dacă însă tromboza se întinde la un număr mare de vase, dacă venele sunt inaccesibile (tromboze ale venelor cerebrale), se recurge la tratamentul general al flebitelor cu medicamente anticoagulante, substanțe antiinflamatorii (butazolidină), vasodilatatoare, fibrinolitice și, dacă este posibil, un tratament de întrerupere a cercurilor nervoase reflexe presoare veno-venoase, prin infilații cu novocaină sau prin deconectante.

Bineînțeles, dacă se cunoaște agentul infecțios, bolnavul va trebui tratat în consecință.

Flegmoane (vezi „Abcese“).

Furuncul antracoid. Infecție stafilococică cutanată severă (mai ales la persoane diabetice sau care au făcut tratamente cu hormoni cortico-sterioizi) (vezi „Stafilococ“).

Gangrena gazoasă. De obicei, gangrena gazoasă este o infecție foarte gravă, cu evoluție rapidă, leziuni locale extensive, hemoliză, toxemie, colaps și insuficiență renală acută. Tratamentul trebuie deci instituit cât mai precoce, cât mai energetic și va fi complex : tratament chirurgical local, tratament antimicrobian și antitoxic, oxigenarea bolnavului (eventual oxigenoterapie sub presiune hiperbară), combaterea colapsului, a anemiei acute și a insuficienței renale acute. Având în vedere că germenii mai des întâlniți (diverși anaerobi din grupul clostridiilor, streptococi și stafilococi anaerobi etc.) sunt, de obicei, sensibili la penicilină, eritremicină etc., se recurge la aceste antibiotice, fără a aștepta rezultatul antibiogramelor, care sunt practic inutile, datorită evoluției rapide a bolii.

Gastrite acute și gastroenterite. Vârsături, dureri abdominale și eventual diaree se întâlnesc în foarte numeroase situații pricinuite de factorii cei mai diversi, ca : factori fizici și mecanici, excese alimentare, diskinezii gastrice și biliare, distonii neurovegetative, cauze alergice și de intoleranță alimentară sau medicamentoasă, toxine de diferite feluri și infecții sau toxinfecții alimentare. Printre toxinfecțiile alimentare, cele mai frecvente sunt aceleia cu salmonele, stafilococi, streptococi sau clostridii. În afara intoxicației botulinice, care necesită un tratament cu ser antitoxic, asociat, eventual, cu clorhidrat de guanidină (35 mg/kilogram) și, uneori, respirație asistată sau chiar proteză respiratorie, marea majoritate a celorlalte afecțiuni se vindecă relativ repede, cu regim alimentar, tratament simptomatic și de reechilibrare hidro-electrolitică, fără antibiotice (vezi și „Colite, enterocolite și diarei acute“, ca și „Salmoneloze“).

Gonococcia. Gonococci sunt, de obicei, sensibili la penicilină, eritromicină, rifampicină, streptomycină, tetracicline etc., uneori și la sulfamide. În toate gonococciile, tratamentele cu antibiotice sunt indicate. În gonococcia uretrală acută de primoinfecție la bărbat, tratamentul instituit foarte precoce (din prima zi și, încă mai bine, din perioada de invazie sau incubație) duce, de cele mai multe ori, la vindecarea rapidă a bolii. La femei, în cazurile tratate insuficient sau mai tardiv și, mai ales, în gonococciile cronice, rezultatele sunt mai puțin bune și nu se obțin decât în urma unor tratamente prelungite, deseori cu asociere de antibiotice și insoțite și de alte măsuri terapeutice. În gonococci (mai ales în cele acute) s-a încercat, de multe ori cu succes, un tratament de soc ultrascurt, tratament „minut“ : bolnavul ingeră chiar în fața medicului, în decurs de cîteva minute, 1 g tetraciclină sau 1,2 g rifamicină.



picină sau 1,5—2 g eritromicină sau 2,5 g spiramicină sau pristamicină. În 70—80% din cazuri se obține, în felul acesta, o vindecare rapidă și definitivă.

În ultimul timp, infecțiile cu gonococi rezistenți la antibiotice (în urma tratamentelor insuficiente sau contaminării cu germeni de la început rezistenți) au devenit din ce în ce mai frecvente. Uneori, este vorba de germeni denumiți *Mimae*, care sunt de obicei rezistenți la antibiotice. În general, se recomandă să fie făcut, în primul rînd, un examen bacteriologic (citemorfologic și culturi) și, apoi — în cazul cînd infecția este de natură gonococică sau cînd sunt suspiciuni puternice în această direcție — să se administreze penicilină (în doze medii, timp de 3—6 zile), streptomicină (1 g/24 de ore, timp de 3—6 zile) sau o tetraciclina sau eritromicină (2—3 g/24 de ore, timp de 3—6 zile). Penicilina și, în mai mică măsură, tetraciclinele prezintă dezavantajul de a putea masca sau decapita o eventuală infecție luetică contractată în același timp. Din această cauză, unii autori recomandă de la început un tratament energetic cu penicilină G sau depozit (1,2—2,4 megaunități/zi, timp de 10—15 zile), capabil să vindece de la început cele două infecții. Uneori, uretritele gonococice acute sunt următe de fenomene inflamatorii uretrale subacute sau cronice, aparent „abacteriene“, care cedează cu greu chiar la tratamente complexe. De multe ori, este vorba de uretrite cu incluzii, cu forme L, cu bacteriozi (sau cu micoplasme), care sunt rezistenți la antibiotice. În septicemii gonococice, se utilizează penicilina, în doze mari, sau eritromicina sau alt antibiotic activ.

Graviditate. Femeile gravide trebuie, pe cît se poate, să nu primească nici un fel de medicament, mai ales în primele luni de sarcină.

În privința medicației antiinfecțioase, se pot face următoarele patru excepții: infecții care pun nemijlocit în pericol viața femeii, boli cronice în fază evolutivă (tuberculoză, sifilis, listerioză, toxoplasmoză etc.), infecții urinare clinic patente și chiar bacteriurii asymptomatice (principiu, de obicei, de reinfectări succesive, care se tratează în cure scurte cu ocazia fiecărui puseu acut), infecții locale acute cu gonococ sau cu trichomonas (măresc riscul unor infecții genitale post partum).

Gripa. Infecția gripală, în perioada de stare, nu este influențată de antibioticele uzuale (chimioterapia antivirală este abia în studiu, iar rezultatele obținute *in vivo* cu adamantină sunt încă contradictorii) (vezi cap. 4.1.14.).

Administrarea sistematică de antibiotice, cu sau fără omnadin sau alte produse similare (*Polidin*), este în general inutilă, uneori dăunătoare, nescurtind boala, nefăcînd-o mai benignă și neprevenind suprainfecțiile (decit pe cele mai puțin periculoase cu germeni sensibili, dar nu și pe cele cu germeni rezistenți). Suprainfecțiile bacteriene bronșice, atunci cînd se produc, nu necesită, de obicei, utilizarea de antibiotice. Bronhopneumoniile sau alte focare infecțioase pulmonare, în funcție

de sensibilitatea germenilor în cauză, se tratează cu antibiotice (vezi „*Bronhopneumonii*“).

Profilaxia gripei se poate face pe o perioadă de cîteva săptămîni sau luni, cu un vaccin antigripal, iar pe o perioadă de cîteva zile (în caz de contact în plină epidemie de gripă A) cu adamantină (Amantanidă) 200 mg/zi timp de 3—4 zile (vezi și cap. 4.1.14.).

Guturai. Se recomandă un tratament simptomatic și se contraindică antibioticele (vezi și „*Gripa*“).

Haemophilus influenzae (*bacilul Pfeiffer*). Sunt bacili foarte mici și subțiri, imobili, izolați (uneori în perechi, lanțuri scurte sau filamente), gramnegativi, uneori cu tendință de colorație bipolară. Unele tulpini sunt incapsulate. Aerobi și facultativ anaerobi. Cresc numai pe medii cu sînge sau cu hemoglobină (favorizați de un factor de creștere din stafilococi). Sunt agenți patogeni (sau supraadăugați) în infecții acute ale căilor respiratorii, pneumonii, bronșite cronice, conjunctivite acute, meningite purulente, septicemii, în special la copiii mici.

Redăm în tabelul IV lista antibioticelor eventual utile în infecția cu *Haemophilus influenzae*.

Haemophilus pertussis (vezi „*Tuse convulsivă*“).

Hepatite. *Hepatitele virale* vor fi izolate și tratate în mod complex de către medici specialiști. Ele nu beneficiază, în general, de tratamente cu antibiotice. Corticoterapia este capabilă să aducă de multe ori o ameliorare clinică evidentă și să scadă bilirubinemia, fiind utilizată în unele forme mai severe și mai prelungite, în hepatitele cu tendință la cronicitate și autoagresiune și în cîteva alte forme de hepatită. Nu există însă o părere unanimă asupra efectului corticoterapiei în privința vindecării efective a procesului morbid (se pune întrebarea dacă nu cumva nu face decît să mascheze unele fenomene clinice și biologice, dar nestinjenind sau chiar favorizând persistența infecției virale). Medicatia colagogă și drenajul biliar sunt uneori indicate. În cursul hepatitelor virale, se pot produce sau exacerbă infecții ale căilor biliare. În tratamentul acestor angiocolite sau angicolecistite pot fi utilizate diverse antibiotice (vezi și „*Colecistite și angicolecistite*“). Administrarea profilactică de gammaglobuline standard previne de regulă apariția clinică a hepatitei epidemice tip A, dar nu și a hepatitei tip B, care pare să poată fi prevenită prin administrarea de gammaglobuline specifice antiantigen Au/SH.

Hepatitele bacteriene, în funcție de germenul în cauză, pot fi tratate și cu antibiotice. Semnalăm faptul că infecțiile hepatice bacteriene sunt deseori însoțite de microabcese hepatice și că germenii mai des întâlniți sunt enterobacteriace și în special *Salmonella cholerae suis*, enterococi, stafilococi și anaerobi (funduliformis). Aceștia sunt, uneori (mai ales primii), rezistenți la antibioticele uzuale, ceea ce explică dificultățile întâmpinate în tratament, procentul relativ mare de insuccese și necesitatea de a se recurge la tratamente complexe și prelungite.



Antibiotice active asupra bacilului

Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveluri de

Antibiotic	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
		Nivel	NEI
Ampicilină	0,5	40! 16—0,05	80! 30—0,1
Cloramfenicol	6	30! 15—1	5! 2,5—0,1
Eritromicină	5	20! 6—1	4! 1—0,2
Tetraciclină	4	40! 5—0,5	10! 1—0,1

Hepatitele leptospirozice și spirochetozice se tratează și cu antibiotice (penicilină, tetracicline, streptomycină), care pot fi foarte utile. Uneori, pot fi observate reacții de tip Herxheimer, alteori rezultatele sunt slabe sau nule.

Herpes. Este o viroză foarte răspîndită. Boala de primoinfecție este, de obicei, mai zgomotoasă, eventual chiar gravă (mai ales cu virusul tip B). Poate îmbrăca aspectul unei stomatite de tip aftos, a unei boli febrile necaracteristice cu herpes sau a unei infecții locale. Herpesul recidivant este supărător, dar de obicei este benign. Localizarea corneeană și mai ales encefalita herpetică, care poate lua deseori aspectul unei encefalite necrozante pseudotumorale, sunt boli grave, care pot duce la leziuni ireversibile (corneene), la sechete neurologice foarte grave și, foarte deseori, la moarte. Tratamentul local (în special în localizarea corneeană) se face cu I.D.U. (idoxuridină sau 5-iodo-2-deoxyuridină), soluție de 0,1% ; 1—2 picături în ochi la 1—2 ore interval, timp de 2—3 zile (un tratament mai prelungit împiedică vindecarea ulcerățiilor corneene) (vezi și cap. 4.1.10.).

În encefalita herpetică se poate face un tratament eroic cu I.D.U. intravenos (vezi și cap. 4.1.14).

Corticoterapia este în general formal contraindicată, putînd favoriza generalizarea și exacerbarea virozei.

Holera. Este o boală de declarare și izolare obligatorie, implicînd măsuri excepționale cu anunțare imediată (telefonică, telegrafică) a autorităților sanitare.

Tratamentul (trebuie aplicat foarte urgent) se bazează în primul rînd pe o reechilibrare corectă a dezechilibrului hidroelectrolitic, care stă la baza sindromului holeric (administrare rapidă intravenoasă de cantități mari : eventual peste 10 litri ! de soluții saline, ca spre pildă : KCl 0,75 g ; NaCl 5,22 g ; acetat de sodiu anhidru 4,35 g sau cristalinat 6,5 g, apă 1 000). În al doilea rînd, se vor utiliza antibiotice : te-

TABELUL IV

Pfeiffer (*Haemophilus influenzae*)

antibiotice (in meg/ml), obținute în cursul tratamentelor uzuale. NEI teoretic (maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
6000–200	12000–400	500! 1–0,5	1000! 2–1	30! 10–0,1	60! 20–0,2
400–30	70–5	10–1	1,6–0,1	10! 6–0,5	10! 1–0,1
60–5	12–1	300–50	60–10	0,6–0	0,1–0
300–40	75–10	300–50	75–12	21! 0,5–0,02	0,5! 0,1–0

traciclină, cloramfenicol, nitrofurantoină, sulfamide, amestecul trimetoprim + sulfametoxyzol (Septrin), care sunt utile nu numai în tratamentul bolii, dar și al purtătorilor. Profilaxia se face prin măsuri riguroase de igienă individuală, alimentară și hidrică, prin vaccinare anti-holerică (efect limitat și de scurtă durată). Uneori, se face chimioprofilaxie, utilizând pe termen foarte scurt unul din antibioticele citate mai sus.

Infecții acute ale căilor respiratorii. Majoritatea infecțiilor acute ale căilor respiratorii sunt de natură virală și nu beneficiază de tratamente cu antibiotice. Administrarea de antibiotice, pentru a preîmpinge suprainfecțiile bacteriene, nu fac de multe ori decât să selecționeze germeni rezistenți. Avind însă în vedere că etiologia pneumococică și streptococică este deseori întâlnită în cadrul acestor infecții și suprainfecții, mulți medici administrează de rutină penicilină sau ampicilină sau tetracicline (ultimele mult mai puțin indicate în infecția streptococică!).

Antibioticele, ca tetraciclina, eritromicina sau amestecul trimetoprim + sulfametoxyzol (Septrin), pot fi utile în diverse infecții respiratorii bacteriene, precum și în infecții cu micoplasme și bedsonii („virusuri mari“).

În multe din aceste cazuri și chiar la copii mici (deși nu se pot indica scheme rigide de tratament), administrarea sistematică și imediată de antibiotice poate fi deseori evitată.

Infecții oculare (vezi „Conjunctivite“).

Infecții puerperale și post abortum. Aceste infecții vor fi tratate în mod complex de specialiști. Colaborarea dintre obstetrician, chirurg, infecționist și medic de laborator clinic este, de multe ori, foarte utilă. Aceste afecțiuni pot fi provocate de o serie de germeni, dintre care cităm stafilococii (mai ales în ultimii ani stafilococi „de spital“, rezis-



tenți la antibiotice uzuale), streptococii, enterobacteriaceele și anaerobii, de tipul agenților gangrenei gazoase sau bacililor tetanici. Aceste infecții, mai ales infecțiile *post abortum*, oferă unele particularități. Astfel, ele sunt deseori nerecunscute și chiar ascunse de bolnavă, uneori și de către personalul de îngrijire (în special, persoane fără pregătire). Semnele locale sunt uneori minore sau chiar nedetectabile (infecția la poarta de intrare poate fi lichidată în momentul cind s-a produs septicemia). De asemenea, în aceste infecții, se produc deseori tromboflebite parauterine și metastaze pulmonare. De aceea, în toate cazurile în care există o stare septică (și septicemică) la o femeie la care nu se poate pune în evidență punctul de plecare a infecției, se va face totdeauna (pe lângă examen clinic general, hemoculturi, uroculturi, examen radiologic pulmonar, pentru decelarea unor eventuale metastaze) și un examen genital competent și amânunțit, pentru studierea stării uterului, a anexelor și a parametrelor. Se examinează aspectul colului uterin și se recoltează din col secreția care se scurge (pentru examene bacteriologice directe și culturi). În toate infecțiile, și mai ales în cele stafilococice sau cu germeni gramnegativi, este absolut necesar să se facă antibiograme pentru alegerea și orientarea tratamentului, sau, în cazurile grave, pentru corectarea eventuală a tratamentului deja început.

În infecțiile stafilococice sau bănuite ca atare, se instituie de la început un tratament masiv cu antibiotice din cele probabil active față de stafilococii „de spital“: meticilină sau oxacilină + penicilină G sau V + un antibiotic oligozaharid sau aminoglicozid (streptomycină sau kanamycină sau gentamicină). Bineînțeles, calea și ritmul de administrare, ca și doza sunt fixate în funcție de bolnav, de gravitatea bolii, de localizările eventuale și de starea funcțiilor renale (vezi și „*Endocardite*“ și „*Septicemii*“). Vezi și tabelele II, III, V, IX, X, XII, XIII, XIV.

Infecții urinare. Uneori, infecțiile urinare pot să evolueze inaparent, subclinic, iar altele se pot vindeca spontan sau în urma unor tratamente simple. Ele au o tendință marcată de a recidiva și de a evolu către cronicitate și scleroză renală consecutivă. De multe ori, infecțiile urinare constituie o problemă de colaborare între urolog, nefrolog, internist, radiolog, infecționist și medic de laborator clinic. Fiecare dintre aceștia poate să aibă, la un moment dat, un rol hotăritor în diagnosticul bolii sau în aplicarea și conducederea tratamentului sau, dimpotrivă, ei pot avea un rol negativ, ducând la un diagnostic incomplet sau eronat sau la un tratament insuficient sau chiar nepotrivit. Astfel spre pildă, în cazul laboratorului, o recoltare necorespunzătoare sau neprelucrarea imediată și corespunzătoare a materialelor, pot duce fie la nerecunoașterea unei infecții (de ex., tuberculoasă), fie la incriminarea abuzivă a unui germen, care de fapt nu este el cauza bolii. Interpretarea antibiogramei pretează și ea la erori, dacă nu se ține seama de concentrațiile antibioticelor din urină și de acțiunea antibioticelor la diferite pH-uri (antibiograma de rutină corespunde activității

antibioticelor la concentrațiile medii din sînge și la un pH din apropierea neutralității).

Diagnosticul corect și complet este deseori dificil, deoarece trebuie să cuprindă nu numai felul infecției, localizarea ei și agentul sau agenții patogeni în cauză, dar și precizarea porții de intrare a infecției, a cauzei infecției (infecție digestivă, colecistică, septicemie, uretrită, cateterism uretral sau ureteral etc.), a modului de infectare urinară (ascendentă, hematogenă sau limfogenă), a cauzelor locale de localizare a infecției în arborele urinar, a cauzei de persistență a infecției, a cauzelor de exacerbare a infecției și, în sfîrșit, a cauzelor de reinfecție cu același germen sau cu alți germeni.

Tratamentul și profilaxia infecției și a reinfecțiilor constituie o problemă complexă. Nerezolvarea tuturor aspectelor amintite mai sus, explică persistența infecției sau producerea de reinfecții. În funcție de ceea ce se poate realiza, tratamentul este curativ sau doar paliativ (util în pregătirea preoperatorie sau în combaterea puseelor acute). Uneori, este nevoie de un tratament de lungă durată, care să asigure vindecarea, sau se recurge doar la un tratament de întreținere sau de „resemnare“, adică de a frâna exacerbările infecțioase prin menținerea urinii într-o stare neprielnică unei înmulțiri excesive de germeni.

Tratamentul antiinfecțios propriu-zis (antibiotice, chimioterapice, dezinfectante, bacteriofag etc.) nu trebuie să fie considerat decât ca un act ajutător în cadrul totalității măsurilor terapeutice și profilactice. El poate avea uneori un rol foarte important, dacă este bine condus și bine adaptat față de agentul patogen în cauză (enterobacterii : colibacil, proteu, klebsiele, piocianic ; enterococ, gonococ, mimae, mico-plasme, stafilococ, streptococ, bacil tuberculos sau paraziți de diverse feluri). Sensibilitatea agentilor patogeni la antibiotice sau chimioterapice este deseori neprevizibilă, deoarece, pe de o parte, ea variază de la o tulpină la alta, iar pe de altă parte, asistăm deseori la schimbări relativ rapide ale sensibilității prin adaptare, prin mutații sau prin înlocuirea florei sensibile printr-o rezistență (vezi și cap. 4.1.11.).

Deseori, mai ales în infecțiile ascendente, dar chiar și în infecțiile hematogene, se pot întîlni infecții mixte cu mai multe specii microbiene.

Pentru ca alegerea substanțelor antimicrobiene să fie cit mai judecătoare, insistăm încă o dată asupra importanței covîrșitoare a unei folosiri corecte a laboratorului clinic.

În privința tratamentului antimicrobial al unui puseu acut de infecție și, eventual, în pregătirea preoperatorie pe un rinichi sau pe căi infectate, recomandăm o atitudine în doi timpi :

a) executarea imediată a următoarelor examene de laborator : examenul de urină (urocultură cantitativă și calitativă, antibiogramă, albuminurie, glicozurie, densitate, pH urinar și sediment urinar), glicemie, ureea în sînge, creatininemia. De asemenea, se măsoară diureza.



Bolnavul este pus în repaus la pat, este hidratat abundant și i se administrează apoi imediat un tratament cu sulfamide, și anume cu sulfametină (*Sulfametin*, *Bayrena*) sau, mai bine, cu amestecul sulfametoazol + trimetoprim (*Septrin*, *Bactrim*) ; acestea au multe șanse de a fi active, făcind să scadă numărul de germenii, chiar și într-o urină alcalină. În infecțiile mixte cu mai multe feluri de germenii, se poate de multe ori realiza dispariția cel puțin a unei specii, de exemplu proteu, ceea ce are o mare importanță practică, deoarece acest germen prin alcalinizarea puternică pe care o produce în urină poate să scadă semnificativ activitatea multor alte antibiotice sau chimioterapice (vezi și cap. 4.1.11).

b) După 24—48 de ore, în funcție de evoluția clinică și de rezultatele de laborator, se reconsideră terapia. În 70—80% din cazuri, se obține o ameliorare apreciabilă. Dacă urina devine limpă, fără germenii vizibili și cultivabili, tratamentul va fi continuat sub controale periodice. Dacă însă urina, deși mai limpă, nu a revenit la normal, atunci în funcție de antibiogramă și de cîteva criterii pe care le vom menționa mai departe, se trece la un alt chimioterapeutic sau antibiotic. Scăderea numărului de germenii în urină, care se obține aproape totdeauna cu tratamentul inițial prescris, are pe lingă avantajul terapeutic imediat și un dublu avantaj pentru terapia antimicrobiană ulterioară, și anume : determină, pe de o parte, o scădere a numărului de germenii în stare latentă (germeni care „dorm”, germenii „restanți”), care, de obicei, sunt insensibili față de antibiotice ; pe de altă parte, determină scăderea numărului de mutante rezistente (de ex., dacă o specie microbiană are, față de un antibiotic, o ratie de mutație de o mutantă rezistentă la un milion, atunci într-o urină cu un milion de germenii va exista numai un germen rezistent, pe cind într-o urină cu un miliard de germenii vor exista o mie de germenii rezistenți !).

În cazul în care infecția persistă, antibioticul cel mai potrivit va fi ales în funcție de antibiogramă, aducind totodată pH-ul urinar la punctul de activitate maximă a antibioticului (pH acid în jurul lui 6 pentru peniciline naturale și semisintetice, acid nalidixic, nitrofurantoină și metenamină ; pH alcalin pentru oligozaharide sau aminoglicozide — care sunt nefrotoxice — și pentru tetracicline). Dacă urina nu poate fi acidificată, cum ar fi de dorit, se încearcă dimpotrivă menținerea ei alcalină și administrarea de kanamicină sau gentamicină, pe timp limitat, sau administrarea de eritromycină, care își lărgesc spectrul și își intensifică acțiunea și asupra unor bacili coliformi la un pH de peste 8.

În privința tratamentelor de lungă durată, ele vor fi adaptate în funcție de sensibilitatea germenilor în cauză. Tratamentele vor fi controlate și eventual readaptate în repetate rînduri atât în privința infecției, cit și în privința funcțiilor renale.

De multe ori, neputindu-se obține o vindecare, medicul este obligat să se mulțumească cu un tratament care doar stănjenește o proliferare excesivă de germeni în urină. Se va asigura o diureză abundantă, se menține acidifierea urinii și se administrează un chimioterapic cu toxicitate redusă, ca de exemplu, doze mici de nitrofurantoină (100 mg/24 de ore) sau metenamină (Urotropin), 0,5—1—2 g/24 de ore (se asociază un acidifiant care să reducă pH-ul urinar sub 6, ca de pildă acidul mandelic 2—3 g/zi, sau clorura de amoniu sau metionina 4—10 g/zi) sau cicloserină sau un amestec compus din terizidon (1,4 bis-3-oxo. 4 isoxazolidin-imino-metil-benzen) + 2,6-diamino-3-fenilazepiridinclorid (Urovalidin).

Nitrofurantoina și metenamina sunt de cîteva zeci de ori mai activi la un pH de 5, decît la un pH de 5,5 !

Dacă urina nu poate fi acidifiată, se încearcă tratamentul cu tetracicline, aminoglicozide sau eritromicină pe timp limitat, eventual în tratamente alternative.

În utilizarea unui chimioterapic sau antibiotic în infecțiile urinare se va ține seama de următoarele însușiri :

a) Posibilitatea de a obține, față de germenul în cauză un nivel de eficiență bactericidă (NEB) sau cel puțin inhibitorie (NEI) suprareunitar și cît de mare, cel puțin în urină, de preferință și în singe și la nivelul parenchimului renal (vezi și tabelele : III, V, IX, XII, XLI, XLII, XLIII).

b) Cunoașterea pH-ului optim de activitate pentru fiecare substanță antimicrobiană, și modificarea activității la diferența de pH.

c) Cunoașterea nefrotoxicității antibioticelor sau a chimioterapiilor.

d) Viteza de instalare a rezistenței microbiene (se pare că administrarea concomitentă de atebrină întârzie instalarea rezistenței).

e) Compatibilitatea sau incompatibilitatea între diverse antibiotice sau chimioterapice, care vor fi utilizate.

f) Posibilitatea de a se face un tratament prelungit (toleranță, alergizare sau toxicitate în administrarea cronică).

Vezi și tabelul XLIII, care conține principalele antibiotice și chimioterapice utilizabile în infecții urinare.

Este de reținut faptul că antibioticele, cu toată valoarea lor deosebită într-unele cazuri, nu pot înlocui unele chimioterapice, care au deseori o indicație majoră, ca de ex. : acidul nalidixic (Negram, Néviagramon), nitrofurantoina (Furadantin, Nitrofurantoin), sulfamidele și, în special, amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin); metenamina (Urotropin), în mediu puternic acid.

În infecțiile repetitive sau în cazurile de infecții cronice benigne, cu numeroase puseuri acute, se evită pe cît posibil orice abuz de antibiotice. Este bine ca într-o serie de cazuri benigne să nu se utilizeze multe feluri de antibiotice pentru a nu selecționa tulpinile multirezistente.



În infecții cronice sau repetate, se va încerca mai întii sterilizarea urinii, printr-un tratament relativ scurt și eventual intens, și apoi menținerea îndelungată a urinii într-o stare nepropice poluării germenilor. Aceste tratamente pot fi prelungite 1—3 ani fie cu nitrofurantoin (50—100 mg, seara), fie cu metenamină, având grijă să se asigure mereu o diureză forțată și un pH urinar puternic acid.

La unei bolnavi, care au făcut numeroase tratamente cu antibiotice, se observă deseori nu numai puseuri infecțioase repetitive cu germenii rezistenți, dar și fenomene de intoleranță și alergie medicamentoasă (în cazul tratamentelor repetitive cu cloramfenicol se pot produce aplazii medulare, uneori ireversibile, cu evoluție deseori mortală).

În unități sanitare, pericolul infecțiilor intraspitalicești cu germenii rezistenți este deseori foarte mare. Profilaxia se bazează pe lupta împotriva supraaglomerării, pe respectarea cu strictețe a regulilor de curățenie și de asepsie, precum și pe aplicarea tuturor măsurilor antiinfecțioase și antiepidemice privitoare la personal, instrumentar, inventarul moale, obiecte de uz curent (în special urinare și ploști, la circulația obiectelor și a persoanelor etc.). În nici un caz, această profilaxie nu trebuie să se bazeze pe o dezinfecțare iluzorie cu raze ultraviolete sau dezinfecțante de tipul bromurii de cetilpiridiniu (*Bromocet*), care este inactivă pe germenii gramnegativi, și nici pe utilizarea în scop profilactic de chimioterapice și antibiotice, al căror efect profilactic este necorespunzător și deseori periculos.

Pentru evitarea infecțiilor urinare ascendente, se va evita pe cât posibil orice cateterism vezical. Pentru uroculturi, după o toaletă riguroasă cu apă și săpun a părților externe, se va recolta urina, „din zbor“, din mijlocul jetului urinar. În caz de nevoie absolută (de ex., în caz de retencie de urină) se poate recurge la puncția suprapubiană sau după o toaletă minuțiosă a meatului și o eventuală spălătură a uretrei anterioare cu o soluție 0,02% de clorhexidină (Hibitane) se poate face cateterismul uretral; înainte de a scoate sonda se instilează în vezica urinară și în uretră un antisепtic: și anume clorhexidină 0,02% sau nitrat de argint 1/5 000 sau un antibiotic bactericid, ca neomicina (0,05—0,1 g dizolvat în 14—20 ml lichid). Precauții încă mai severe trebuie luate pentru cistoscopie și cateterismul ureteral.

Dacă este nevoie să se facă un drenaj vezical, se recurge de preferință la o sondă cu balon de fixare și se asigură, în mod obligatoriu, un drenaj ermetic închis sau cel puțin semiînchis cu o tubulară și un flacon steril, o „supapă“ bacteriologică și un filtru de aer (fig. 7).

Utilizarea unei simple sonde lăsată liberă în urinar constituie o greșeală profesională condamnabilă.

Klebsiella pneumoniae (*pneumobacilul Friedländer*) este un bacil gramnegativ, imobil (aerobacter, cu care seamănă, este mobil), capsulat, aerob și anaerob facultativ, formând colonii mucoase. Este saprofit al căilor respiratorii și agent patogen al unor pneumonii bacteriene pri-

mitive grave. Poate, de asemenea, să determine : amigdalite, sinuzite, otite, *meningite*, *septicemii*, infecții ale căilor biliare și urinare. Infecții grave, rebele la tratament, apar mai frecvent în unități spitalicești, unde se utilizează multe antibiotice. Sensibilitatea la antibiotice variază de la o tulpină la alta și, din această cauză, trebuie făcute antibiogramme

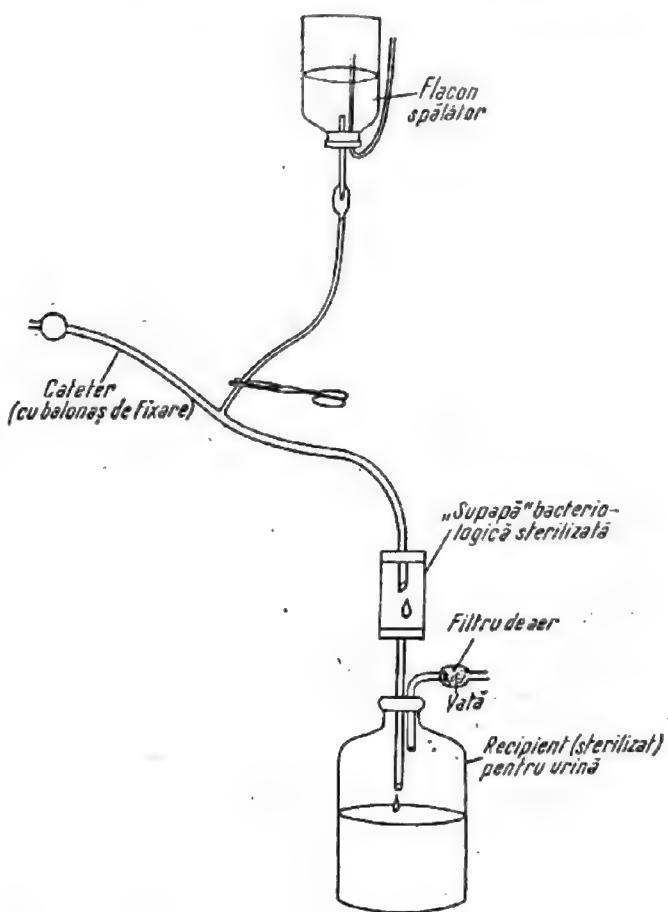


Fig. 7. — Dispozitiv de drenare semiinchisă a vezicii urinare, cu posibilitate de irigare intermitentă și cu „supapă” bacteriologică.

pentru alegerea tratamentului (vezi tabelul V, care nu are decât o valoare orientativă).

Lambliaza. Parazit unicelular (*Lamblia* sau *Giardia intestinalis*) al tubului digestiv (și al căilor biliare), este foarte răspândit în unele regiuni, mai ales la copii și adolescenți. Infestarea poate rămâne asymptomatică sau cu tulburări digestive și biliare de intensitate variabilă și simptomatologie, de obicei, necaracteristică. Dintre multiplele tratamente utilizate, cel mai comod este administrarea de metronidazol (*Metronidazol*, *Flagyl*), în doze de 500—1000 mg/24 de ore, timp de 8—15 zile. În lipsă, se poate da acridină (*Mepacrin*, *Atebrin*) 100 mg \times 3/24 de ore, la adult (la copil $1/2$ sau $1/3$ din doză), administrată după mese,



temp de 5—8 zile. Citeodată, este nevoie să se facă mai multe cure la 15—30 de zile interval.

Lepra. Boala este încă de declarare și izolare obligatorie la noi în țară. Astăzi este rară; este datorită bacilului Hansen (acidorezistent și grampozitiv, izolat sau mai ales în grămezi dense). Tratamentul anti-

Antibiotice active față de

Lista cîtorva antibioticice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței)
NEI teoretic

Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI meg/ml	Ser sanguin	
			Nivel	NEI
Gentamicină	70—90	1—8	16! 1—0,4	16! 2—0,05
Cefaloridină	60—80	10	60! 30—1—0,4	6! 3—0,1—0,04
Colistină și polimixină	60—80	3	8! 5! 1—0,1	2,5! 0,6—0,03
Kanamicină	30—80	15	30! 10—0,5	2! 0,6—0,03
Acid nalidixic	50—80	25	100! 32—1—0,5	4! 1,3—0,02
Sulfametoxazol+trimetoprim (Septrin)	60—80	2—8	30—5	15! 3—0,6
Streptomycină	30—50	50	60! 30—3	1! 0,6—0,06

* Sensibilitatea la antibiotice trebuie determinată

microbian al leprei trebuie prelungit timp îndelungat cu ulei de chaulmoogra (astăzi depășit), sulfone, asociația sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), sulfamide cu acțiune ultraprelungită, ca sulformetoxina (Fanasil), tuberculostatice de tipul antibioticelor oligozaharide, ca streptomicina, kanamicina, rifampicina (activă, dar deocamdată prea costisitoare).

O sulfonă, cu formula 4,4'-diacetil-diamino-difenil-sulfona (Acedapsone), în injecție intramusculară de 225 mg, asigură un nivel activ timp de peste 2 luni, ceea ce este deosebit de promițător pentru o terapie și poate și o chimioprofilaxie de masă.

Leptosiroze. Agenții patogeni ai leptosirozelor (*L. australis*, *L. autumnalis*, *L. bovis*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa* etc.) sunt subțiri,

spirili, ondulați, des terminați la un capăt în formă de cîrlig, foarte mobili și foarte greu colorabili. Sînt mult răspândiți în natură în ape poluate, ape săratătoare, la rozătoare și alte mamifere. La om, produc boli febrile, de obicei ciclice, cu tulburări generale și deseori cu manifestări hepatice (și icter), menigiene, renale, mai rar oculare, hemo-

TABELUL V

Klebsiella* și Aerobacter*

Niveluri de antibiotice (in meg/ml), obținute în cursul tratamentelor uzuale. maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
40–10	40 ! 5–1	2–1–0	2–0	0	0
1000 ! 200–100	100 ! 20–10	20 ! 1–0,4	2 ! 0,1–0,04	10 ! 2–0,25	1 ! 0,2–0,025
400–10	130–3	2–0,02	0,7–0	2–0	0,7–0
600–100	40–6	8–0	0,5–0	10 ! 1–0	0,6 ! 0,06–0
1000–200	40–8	25–0,1	1–0	0	0
1500–50	750 ! 20–6	?	?	0	0
1000–100	20–2	10–1 ^{30 !}	1 ! 0,2–0,02	10 ! 1–0	0,2 ! 0,02–0

pentru fiecare tulipină în parte.

ragice și altele. În leptospirozele „minore”, boala se vindecă de obicei de la sine (de ex., meningita seroasă benignă a tinerilor porcari, cu *L. pomona*). Tratamentul precoce cu antibiotice, ca penicilină, tetraciclina are deseori, dar nu totdeauna, o acțiune evidentă. Tratamentul instituit mai tardiv, de multe ori, nu schimbă simțitor evoluția bolii.

Limfangite. Deseori, limfangitele sunt de natură streptococică și se tratează ca și erizipelul. Tratamentul local și general trebuie făcut în funcție de agentul cauzal.

Limfogranulomatoza inghinală benignă (boala Nicolas-Favre). Agentul etiologic al bolii [Bedsonia (*Miyagawanella*) lymphogranulomatosis] este mic, cocoid, așezat intracelular, gramnegativ; se colorează mai bine cu colorația Giemsa sau Machiavello. Limfogranulomatoza inghinală



benignă („veneriană“) este pe cale de dispariție la noi în țară, ceea ce coincide (și poate se datorește) introducerii sulfamidelor și antibioticelor. Tratamentul se face cu sulfamide sau cu tetracicline.

Limforeticuloza benignă (*boala ghearelor de pisică*) este datorită unui agent cocoid mic, intracelular din familia ornitoză-psitacoza-limfo-granulimotoza (*Bedsonia*, *Miyagawanella*, *Neorickettsia*). Evoluția este prelungită. Tratamentul se face cu tetraciclină, sulfamide (penicilină) cu rezultate inconstante. Focarele supurate trebuie drenate.

Listerioza. *Listeria monocytogenes*, agentul patogen al listeriozei, este un bacil scurt, cocobacil izolat sau în diplo, aerob. Pe medii cu singe poate produce o mică zonă de hemoliză α (sau chiar β). Crește și este mobil la temperatură joasă, uneori polimorf, este grampozitiv, poate fi confundat cu pneumococul.

La om, listerioza poate imbrăca foarte multe aspecte: infecții latente, torpide, subclinice; mai rar infecții subacute locale (angine, conjunctivite, metrite etc.) sau meningite și endocardite. Metritele subacute pot produce avorturi repetitive, iar copiii se pot naște cu o listerioză septicemică gravă.

Tratamentul de elecție îl constituie antibioticoterapia cu ampicilină sau tetraciclină (intravenos la început, apoi oral), sulfamide sau penicilină (2—4 milioane unități/24 de ore). Tratamentul durează 5—10 zile.

Lues (vezi „Sifilis“).

Malaria. *Plasmodium vivax* produce malaria tertă, *Plasmodium falciparum* — malaria tropică sau tertă malignă, *Plasmodium malariae* — malaria quartă. Boala, practic, este dispărută din țara noastră (foarte rar apar cazuri posttransfuzionale cu *Pl. malariae* sau cazuri importante), dar este frecventă în regiunile calde. Orice persoană care a petrecut, chiar numai cîteva zile în zona cu malarie și care prezintă după aceea (la 2 săptămâni — 2 luni de la întoarcere) o boală febrilă (mai ales dacă prezintă o stare encefalitică gravă) trebuie suspectată de malarie! Diagnosticul se pune pe examenul singelui, prelevat de mai multe ori, înainte, în timpul și după accesul febril, din care se fac frotiuri pe lamă și picătură groasă; se colorează corect (!), se examinează cu răbdare (!), de către o persoană competentă (!); diagnosticul trebuie confirmat de către secția de malarie. Declararea malariei este obligatorie.

Tratamentul se face după indicațiile secției de malarie*. Ca indicație generală, menționăm următoarele scheme de tratament.

a) **Tratamentul de atac:** în prima zi un antimalaric de tipul 4-aminochinolină (schizonticid) și anume clorochin, 300 mg la adult (1—2 mg/kilocorp la copil) [sau Amopyrochin HCl o singură injecție intramusculară de 150 mg (3 mg/kilocorp la copil)] + un antimalaric de tipul dia-

* Buletinul Ministerului Sănătății, 1967, nr. 7, pag. 34. Instrucțiuni nr. 30 223/22.III.1967, privind măsurile de întreținere a eradicării malariei.

minopirimidină și anume *pirimetamină* (Daraprim) (cu acțiune asupra formei pre- și extraeritrocitare și schizonticid) o tabletă de 25 mg + un antimalaric de tipul 8-aminochinolină (gametocid), și anume *primachină*, 15 mg.

În ziua a 2-a și a 3-a se aplică același tratament, dar fără pirimetamină. În următoarele 11 zile se administreză numai primachină 15 mg/24 de ore.

Se mai pot prescrie în prima zi 4 tablete a 250 mg clorochin bifosfat și o tabletă de 25 mg de pirimetamină, urmate în zilele a 2-a și a 3-a de cîte 2 tablete de clorochin pe zi.

b) *Tratamentul supresiv*: se administreză o zi pe săptămînă cîte 2 tablete a 250 mg de clorochin și la 3—4 săptămîni cîte o tabletă de pirimetamină (Daraprim) (nu se mai practică la noi din 1962) sau primachin 15 mg/zi, timp de 14 zile.

c) *Chimioprofilaxia* (pentru cei care călătoresc în zone cu malarie) începe cu 10 zile înainte de plecare, durează tot timpul călătoriei în zona impaludată și este continuată încă 4 săptămîni după întoarcere. Chimiprofilaxia se începe cu două tablete a 250 mg de clorochin (la 12 ore interval) și o tabletă de pirimetamină (Daraprim); se continuă cu o tabletă de pirimetamină pe săptămînă pe toată durata profilaxiei.

În zonele cu malarie rezistentă la clorochin, ca și în cazuri rebele, este deseori utilă asocierea unei sulfamide; se recomandă o sulfamidă cu acțiune ultraprelungită ca *sulformetoxina* (Fanasil), 2 g o dată pe săptămînă, sau asocierea de sulfametoxyzol + trimetoprim (Septrin), 2 g/24 de ore, timp de 3—4 zile (într-o cercetare dublu orb pe grupe de 100 cazuri a dat rezultate mai bune, decit tratamentul cu clorochin). S-a mai recomandat ca protecție în regiunile cu malarie, cîte o injecție intramusculară la 3—4 săptămîni cu cicloguanil pamoat (Camolar), 150 mg (3 mg/kilocorp. la copil), singură sau, eventual, în asociere la început cu o doză de 500—600 mg de clorochin pe cale orală.

În coma malarică, pe lîngă tratamentul de reanimare și terapie intensivă, se administreză de urgență intramuscular clorochin 300 mg. După 1—3 ore se injecteză încet, în perfuzie intravenoasă din nou clorochin 300 mg și, eventual, după 6 ore din nou clorochin 300 mg (nu se administreză peste 900 mg/24 de ore și peste 1 500 mg în 3 zile) (vezi și cap. 4.1.15).

Meningite. Meningitele sunt boli grave, care netratate duc repede la moarte (50—75% din meningitele purulente sunt mortale, bolnavii mor în primele 24—48 de ore). Medicul trebuie să fie foarte atent în cercetarea semnelor meningiene, pentru a pune cît mai precoce diagnosticul de suspiciune de meningită, suspiciune care justifică internarea de urgență într-un spital sau secție de boli infecțioase și executarea neîntirziată a unui examen clinic și paraclinic amănuntit și practicarea unei punçii lombare (după înlăturarea suspiciunii de sindrom întra-



cranian înlocuitor de spațiu). După practicarea punției lombare lichidul cefalorahidian trebuie examinat imediat [macroscopic, microscopic — citologic, bacteriologic — și chimic (albumină, glucoză, cloruri), culturi pe medii variate (geloză simplă, geloză-singe proaspătă, geloză-singe șocolată, Müller-Hinton, Truch, Löwenstein-Jensen); eventual o antibioogramă directă]. Examenul se completează cu un examen radiologic, pulmonar și un examen otorinolaringologic. Tratamentul antiinfectios trebuie inceput imediat.

Meningitele pot fi pricinuite de un mare număr de agenți patogeni: virusuri, fungi, leptospire și spirochete, bacterii și protozoare.

Un sindrom meningian poate fi întîlnit în: pneumonii acute, tifos exantematic, unele verminoze, hemoragii menigiene, tumorile menigiene, insolații etc.

Meningitele virale nu beneficiază de un tratament cu antibiotice uzuale. În meningitele micotice, în special cu *Cryptococcus neoformans*, în coccidioidomicoze și în meningita cu *Candida albicans*, singurul antibiotic (eventual) activ este amfotericina B. În lepotospiroze și spirochetoze, se poate recurge la penicilină, tetraciclină și streptomycină pe cale parenterală (intramusculară sau intravenoasă), deși trecerea antibioticului în L.C.R. este redusă și rezultatele nu sunt totdeauna evidente.

Meningitele bacteriene pot fi pricinuite de o serie de germenii dintre care cităm: neisserii, în special meningococ, specii de Mimeae, yersinii, pneumococ, streptococ, stafilococ, enterococ, *Hemophilus influenzae* (bacilul Pfeiffer), colibacil, salmonele, klebsiele, proteu, listerii, piocianic, bacilul Koch etc. În toate cazurile în care se izolează un germen, se va determina neapărat, și cît mai urgent, sensibilitatea lui la antibiotice și chimioterapice.

Infecția meningiană se face, de cele mai multe ori, pe cale hematogenă (pentru toți germenii mai sus citați). Alteori, infecția meningelor se face prin propagare din aproape în aproape, de la focar septic din vecinătate, de la mastoidă sau de la sinusuri (meningite otogene cu streptococ, pneumococ, bacili gramnegativi sau asociere de germenii) sau de la o osteită vertebrală (bacil Koch, brucele, stafilococ). În sfîrșit, meningita se poate produce prin infectarea directă a meningelor, printr-o fractură de craniu, o plagă penetrantă sau cu ocazia unei punții lombare sau rahianesteziei septice (de multe ori, cu piocianic) sau printr-un corp străin (glonte, schiye, ventil pentru hidrocefalie etc.).

În privința tratamentului, el se bazează pe un tratament simptomatic (sedative la nevoie, rehidratare și reechilibrare hidroelectrolitică, tratamentul șocului dacă există, decompresiune, dacă există o hipertensiune a L.C.R. etc.) și pe un tratament antiinfectios, în general, și al infecției menigiene, în special. Se va căuta asanarea focarului primar, dacă există (de ex., mastoidită, abces subdural etc.) și apoi se vor utiliza chimioterapice și (sau) antibiotice active față de germenul în cauză și care sunt capabile să realizeze niveluri de eficiență bacte-

ricidă (NEB) sau cel puțin niveluri de eficiență inhibitorie (NEI) la locul conflictului dintre germen și macroorganism (în special, în L.C.R.). Alegerea substanțelor antimicrobiene se face în funcție de activitatea lor față de germenul în cauză și de posibilitatea lor de a trece bariera hematoencefalică, de posibilitatea lor de a se injecta direct în spațiul subarahnoidian și de lipsa lor de neurotoxicitate.

Redăm în tabelul VI lista cîtorva antibiotice, mai des utilizate în tratamentul meningitelor.

Avind în vedere gravitatea și iuțeala de evoluție a meningitelor, de obicei este necesar să se înceapă neîntirziat un tratament de urgență. Tratamentul se face în doi timpi: un tratament primar, imediat, bazat pe prezumptii, îndreptat împotriva agentului patogen probabil în cauză, iar în zilele următoare (cîteodată chiar din a 2-a zi), tratamentul va fi reconsiderat, în funcție de evoluția clinică și a lichidului cefalorahidian și de rezultatele de laborator obținute pe parcurs.

De îndată ce se izolează agentul patogen în cauză, se face o antibiogramă și, de asemenea, se determină la bolnav în cursul tratamentului, nivelurile de eficiență antimicrobiană din singe și din L.C.R.

Luîndu-se în considerare vîrsta bolnavului, ancheta epidemiologică, condițiile de apariție și de evoluție ale bolii, ca și examenul clinic și examenul extemporaneu al lichidului cefalorahidian, se poate ajunge încă din prima oră, fie la un diagnostic de certitudine (meningită tuberculoasă, meningococică, pneumococică etc.), fie la un diagnostic de presupLECt. Examenul citobacteriologic al lichidului permite, de obicei repede, să se deosebească o hemoragie meningiană de o meningită hemoragică.

În tabelul VII redăm cîteva cifre orientative privitoare la frecvența germenilor mai des întlniți în meningite (cifrele variază de la regiune la regiune și de la an la an; ele sunt exprimate în procente).

Principala problemă care se pune este alegerea tratamentului imediat, în următoarele situații: meningite cu diplococi gramnegativi (*neisserii*, probabil meningococ, poate rezistent la sulfamide); meningite cu diplococi grampozitivi încapsulați (foarte probabil pneumococ); meningite cu cocci sau cocobacili foarte mici, gramnegativi, deseori greu de distins, intracelulari (probabil hemofili); meningite cu cocci grampozitivi în grămezi (stafilococ) sau cu bacili coliformi gramnegativi (enterobacteriacee cu sensibilitate greu previzibilă). De multe ori, este greu ca medicul să se orienteze în cazul meningitelor cu lichid purulent, fără germeni vizibili la examenul microscopic direct (în aceste cazuri nu trebuie niciodată neglijată examinarea microscopică foarte atentă a lamei colorată cu Ziehl !!!).

De asemenea, este uneori greu să se înăture suspiciunea de tuberculoză, în cazul meningitelor cu lichid clar cu citologie și examene chimice necaracteristice. În funcție de starea clinică, de durata bolii și de celelalte argumente care se pot aduna, se va începe un tratament



Antibiotice utilizate

(doze, niveluri, administrație)

Antibiotic	Doză pe zi		Nivel (mcg/ml)	
	Adult	Copil mg/kilogram	Singe	L.C.R. (în meninge)
Amfotericină B	50–80 mg i.v.	0,7–1,2 i.v.	3–2–1	0,05 (0,25)
Ampicilină	3–6–10 g	100–400 l	20–0,05	1–0,01 (10 l)
Carbenicilină	30–60 g	100–300	140–25–0,5	? – 0
Cefaloridină	4–8 g	100–150	30–1–0,4	2–0,25 variabil (10 l)
Cloramfenicol	2–4 g	20–100	30–1	10–5–0,5
Colistină	3–4 milioane u.	25 000 u.	5–1–0,5	2–0 variabil
Eritromicină	2–4 g	40–80	20–6–1	0,6–0
Gentamicină	120–250 mg	2–6	16–1–0,4	1–0
Kanamicină	1–2 l g	10–15	25–10–0,5	5–1 (10 l)
Meticilină	4–6–12 l g	100–250	32–1–0,3	0,1–0,02 (2 l)
Neomicină	Numai local		–	–
Oxacilină	3–6 g	100–200	20–1	1–0
Penicilină	1–60 l milioane u.	20 000–30 000 u.	1 000 ! u. 100–10–0,2 u.	0,5–0,03 u. (64 l)
Polimixină	100–150 mg 1–1,5 Mega u.	2	–	–
Streptomycină	1–1,2 g	10–30	60–30–3	10–1–0 (20 l)
Sulfatiazol	4–8 l	50–150	160–50	(15)–5
Sulfametină	1,5–1–0,5 g	–	80–90	(20)–10
Sulformetoxină	1–2 g pe săptămînă	–	160–50–0	(60)–20
Sulfametoxyzol + trimetoprim (Septrin)	2–4 g	20–60	30–5	5–1 ?
Tetraciclină	2–4 g	15–30	40 ! 5–0,5	(2 !) 0,5–0,02

*Toleranța, în general, este multumitoare cu dozele indicate, dar substanțele introduse intrarachidian devin iritante și

TABELUL VI

în meninge

strare intrarachidiană)

Administrare intrarachidiană				
Adult	Copil	Număr de introduceri	Mod de administrare	Toleranță*
0,5 mg	0,1 mg	1-5!	În 20 ml, f. încet, împreună cu 10 - 20 mg hidrocortizon după prelevare de 20 ml L.C.R.	Iritație locală. Parestezii Febră Arahnoidită Radiculită
10-30 mg	3-8 mg	1-5!	În 5-10 ml (la copil 2 ml)	Mulțumitoare (iritantă)
?	?			
?	?			
Nu	Nu			Contraindicat. Inutil
10 000-20 000 u.	1 000 u.	1-5!	În 5-10 ml	Mulțumitoare
3-5 mg	1 mg	1-5!	În 5-10 ml	
5-10 mg	2-4 mg	1-5!	În 5-10 ml	
10-20 mg	3-5 mg	1-5!	În 5-10 ml	
5-10 mg	1-3 mg	1-5!	În 5-10 ml	
5-10 mg	2-4 mg	1-5!	În 5-10 ml	
2 000-15 000 u.	1 000-2 500 u.	1-5!	În 10 ml	Medioeră. Uneori iritantă. Convulsivantă
2-5 mg	1-2 mg	1-5!	În 5-10 ml	Mulțumitoare
50-100 mg	8-10-50 mg	1-5!	În 2-10 ml	Medioeră. Iritantă Convulsivantă

Contraindicate
Inutil

Contraindicată

Foarte irritantă

toxice în doze mai mari.



antituberculos (care va fi reconsiderat după 6—10 zile) sau se va amâna decizia tratamentului antituberculos cu cîteva zile.

În cazul meningitelor cu lichid cefalorahidian tipic de meningită seroasă virală sau chiar leptospirozică, tratamentul antimicrobian este inutil.

Tratamentul meningitelor trebuie adaptat la fiecare caz în parte și modificat în funcție de sensibilitatea germenului în cauză și de evo-

TABELUL VII

Freevenția, în procente, a germenilor mai des întlniți în meningite bacteriene, la diferite vîrste

	Nou-născut	1 an	2-5 ani	6-30 ani	31-60 ani	60 ani și peste
Meningococ	1-5	10-15	30-40	15-30	15-20	20-30
Pneumococ și						
streptococ	15-25	15-20	15-25	15-35	30-35	25-30
Hemofili	5-10	35-45	35-50	2-10	1	0
Coli și alte enterobacterii	20-70	20-35	10-20	20-40	30-50	30-45

luție. Totuși, cu titlu informativ, redăm sub formă de tabel cîteva scheme de tratament, aşa cum pot fi ele concepute în situațiile mai des întlnite (tabelul VIII). De îndată ce vom avea date suplimentare, privitoare la sensibilitatea germenilor și la efectele imediate obținute prin tratamentul de atac, se va trece, după caz, fie la continuarea tratamentului, fie la reconsiderarea și îndreptarea lui.

O statistică pe 500 meningite acute purulente (189 cu hemofili, 156 cu meningococ, 105 cu pneumococ și 73 cu germenii diversi sau nedeterminați), tratate un lot numai cu ampicilină (150 mg/kilocorp/zi); iar alt lot cu penicilină + cloramfenicol (sau numai cu cloramfenicol, în meningite cu hemofili), a arătat în primul lot o mortalitate de 8,3%, iar în al doilea de 11,8% (probabil fără a socoti morții din primele 24 de ore de la instituirea tratamentului). Într-o statistică mai recentă, utilizîndu-se ampicilină (450 mg/kilocorp), la copilul mic, s-a obținut în meningite acute, indiferent de etiologia lor, un procent de vindecare încă mai bun.

În meningitele cu piocianic, se recomandă un tratament asociat cu gentamicină + (colistină) + carbenicilină, administrate concomitent intramuscular (și intravenos), preum și intrarrahidian, deoarece crește efectul bactericid și scurtează timpul necesar de contact pentru obținerea acestui efect.

TABELUL VIII

Antibiotice mai des utilizate ca tratament primar în formele obişnuite de meningită

Agentul cauzal al meningitei	Tratament general		Tratament intrarachidian (numai în cazuri grave)	
	Medicament	Durată	Medicament	Durată (zile)
Meningococ Streptococ Gonococ	Penicilină sau ampicilină Sulfamide* Ambele sau numai una	5–10 zile	De regulă, inutil; În cazurile mai vechi cu cloazonări este necesar să se recurgă la punecii ventriculare și trata- ment local	—
Pneumococ Enterococ	Penicilină sau ampicilină + sulfamide* + (even- tual) streptomycină sau kanamicină (la enterococ, indispensabilă)	3–4 săptămâni	Penicilină sau ampi- cillină	1–5!
Hemofili	Ampicilină singură sau + streptomycină (sau kanamicină) sau cloram- fenicol singur	2–3 săptămâni	Streptomycină sau ka- namicină	1–5!
Coliformi (colibacil, klebsiele, proteu, salmonele)	Ampicilină sau sulfamide* singure sau în asociere cu kanamicină sau gentami- cină (sau streptomycină)	2–3 săptămâni	Ampicilină + kanami- cină (sau gentamici- nă)	1–5!
Ploieianic	Polimixină sau colistină sau gentamicină sau carbenicilină (doze ma- xime) + (eventual) kana- micină sau gentamicină sau sulfamide*	2–3 săptămâni	Colistină sau polimi- xină + kanamicină sau gentamicină	1–5!
Stafilococ	Penicilină + oxacilină sau meticilină + kanamicină ; cloramfenicol singur sau + kanamicină	3–4 săptămâni	Penicilină sau metici- lină sau kanamicină	1–5!
Aparent am- icrobiană sau plurimicrobiană	Sulfamide* + penicilină sau ampicilină + meti- cillină sau oxacilină + kanamicină sau gentami- cină	2–4 săptămâni	Penicilină (sau ampi- cillină) + oxacilină (sau meticilină) sau, eventual, kanamicină sau gentamicină	1–5!
Torula histolytica	Amfotericină B, intra- venos (cu mari precauții)	2–3 săptămâni	Amfotericină B (cu mari precauții)	

* Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim)



În tratamentul meningitelor, menționăm trei aspecte controverse:

a) Asocierea terapiei antimicrobiene cu *corticoterapia* este recomandată de unii, dar mulți o contraindică sau îi limitează administrarea, numai după ce tratamentul antimicobian și-a făcut dovada eficacității lui.

b) Unii recomandă administrarea de antibiotice în mod sistematic și pe cale *intrarahidiană*, pe motiv că ar permite atingerea rapidă a unui nivel bacteriostatic și chiar bactericid în L.C.R., fără pericol pentru bolnav, dacă se respectă dozele prescrise, diluția prescrisă și durata de administrare. Partizanii acestei atitudini pretind că rezultatele imediate și tardive ar fi mai bune. De îndată ce la o punctie rahiidiană se extrage un lichid purulent, ei recomandă să se injecteze (imediat după ce s-a recoltat L.C.R. pentru analize de laborator, dar înainte de a avea rezultatele de laborator) 0,5 mg ampicilină la adult (0,1 mg, la copil) sau 1 mg gentamicină la nou-născut.

Este însă de observat că meningita este o infecție, de obicei, hematogenă a țesuturilor și nu doar o infecție a lichidului cefalorahidian și că difuziunea antibioticului de la locul de injectare pînă pe toată suprafața meningelui se face inegal, anevoie și incet.

c) Asocierea de cloramfenicol cu penicilină și chiar și cu sulfamide este considerată de unii indicată pentru largirea sferei de acțiune; majoritatea autorilor însă (avînd în vedere antagonismul constatat *in vitro* și chiar *in vivo*) consideră această asociere ca fiind contraindicată (vezi statistica citată mai sus).

În meningitele foarte grave și în cele comatoase, sănătemiți să utilizăți doze excesive de antibiotic, fără ca prin aceasta să se obțină o creștere a procentului de recuperare. Dimpotrivă, s-a dovedit că administrarea intravenoasă rapidă și masivă de doze foarte mari de penicilină (peste 5—10 milioane dintr-o dată), în cazul meningitelor acute cu hiperpermeabilitate hematoencefalică, și mai ales dacă bolnavul este oliguric, riscă să declanșeze apariția unor accidente neurologice grave (accentuarea cormei, convulsii și moarte).

Profilaxia meningitei cerebrospinale se făcea înainte, în mod eficace, cu sulfametină sau, probabil mai bine, cu sulformetoxină sau cu amestecul sulfametoazol + trimetoprim (Septrin). Au început însă să se înmulțească din ce în ce mai mult tulpini de meningococ rezistente la sulfamide. Actualmente, se încearcă o profilaxie prin vaccinare.

Complicațiile tardive ale meningitelor (cloazonări, hidrocefalie, abcese, recidine, leziuni de nervi cranieni, tulburări nervoase centrale cu modificări de electroencefalogramă și de dezvoltare psihosomatică ulterică etc.) vor fi tratate de la caz la caz prin mijloace medico-chirurgicale și readaptare.

Metrite și metroanexite. Acestea vor fi tratate de către chirurgi-ginecologi. Pe lîngă tratamentul de specialitate, se recurge după caz, mai ales în cazurile acute febrile, și la antibiotice.

Tratamentul va fi complex, bine supravegheat și urmărit în timp, deoarece aceste afecțiuni au un mare potențial infecțios. Se pot produce nu numai infecții locale acute, infecții subacute sau cronice persistente, dar există posibilități de extindere a infecțiilor la plexurile venoase periuterine și la diseminări hematogene cu metastaze pulmonare sau cerebrale (tromboflebite) sau septicemii, de obicei grave, pricinuite din ce în ce mai des cu germeni rezistenți la antibioticele uzuale (vezi și „Anexite“).

Mycoplasma (*M. pneumoniae* sau *agentul Eaton*) este agentul pneumoniei atipice primare. Această boală se vindecă deseori de la sine după 2—3 săptămâni, dar vindecarea poate fi obținută mult mai bine cu un tratament cu unul din următoarele antibiotice: eritromicină (CMI = 0,6), spiramicină (Rovamycin), kitasamicină* (Leukomycin) (CMI = 0,3), linocomicină (CMI = 2) sau tetraciclină (CMI = 0,6—6,2).

Moraxella (*diplobacilul Morax-Axenfeld*) este agentul unor conjunctivite. Se tratează, cu succes, cu aplicații locale de tetraciclină sau cu cloramfenicol.

Morva este pricinuită de *Actinobacillus mallei*. Boala este foarte contagioasă, de izolare obligatorie. Este foarte gravă, de obicei mortală, dacă nu se intervine cu un tratament eficace. Actualmente, profilaxia cu sulfamide duce la rezultate excelente. Tratamentul bolii declarate este mai puțin eficace, rezultatele fiind inconstante. Pe lîngă tratamentul general, se administrează sulfamide, streptomicină și tetraciclină.

Miyagawanella (*Bedsonia, Pararickettsia*). Agentii grupului limfogranulomatoză-ornitoză-psitacoza (vezi „Limfogranulomatoza“).

Nefrite. Glomerulonefritele acute difuze sunt, de obicei, urmarea unor angine streptococice, a unei scarlatine sau a altelor afecțiuni streptococice. În patogenia lor, contribuie cu siguranță și procese imunopatologice. Reinfecțiile streptococice determină reluări și agravări ale afecțiunii renale; din această cauză, pe lîngă tratamentul de specialitate, trebuie instituit un tratament al infecției streptococice și o profilaxie a reinfecțiilor streptococice (vezi „Angina streptococică“ și „Reumatismul poliarticular acut“).

În nefritele în focar, nefritele interstitionale, abcesele renale și în pielonefrite, infecțiile pot fi provocate de germeni diversi: colibacil, enterococ, streptococ, stafilococ, klebsiele, aerobacter, piocianic, proteu, bacterioizi etc., precum și bacili tuberculoși. Tratamentul, după caz, poate fi medical, chirurgical, urologic sau combinat. Tratamentul cu antibiotice, care este deseori de un ajutor prețios, va fi făcut în funcție de germenii în cauză (vezi și „Infecții urinare“; „Stafilococ“; „Tuberculoză“).

Neisserii (*N. flava, N. meningitidis, N. gonorrhoeae*). Primele două neisserii produc infecții, de obicei benigne, ale mucoasei căilor respiratorii superioare. Gonococul produce infecții uretrale (ascendente), de-

* Antibiotic extras din *Streptomyces kitasatoensis*, descoperit în Japonia.



seori rebele la tratament, mai ales cind sunt pricinuite de tulpini rezistente la antibiotice. Toate 3 neisserii, dar mai ales meningococul poate produce infecții meningiene sau, mai rar, septicemii cu localizări diverse (endocard, articulații etc.). Neisseriile sunt, de obicei, sensibile la penicilină, sulfamide — mai ales amestecul sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin) —, tetracicline, eritromycină, pristinamicină și altele (vezi și „Gonococcia“ și „Meningite“).

Noma. Această afecțiune necrozantă a țesuturilor moi (și chiar a oaselor) ale obrazului, datorită probabil unei flore mixte anaerobe, este pe cale de dispariție. Înainte de introducerea antibioticelor, era o afecțiune foarte gravă, deseori mortală. Actualmente, prognosticul s-a schimbat cu desăvîrșire, grație penicilinelor și tetraciclinei, care chiar în doze medii, duce de obicei repede la vindecare.

Oreion. (*Parotidita epidemică*). Această infecție virală contagioasă cu evoluție ciclică este de obicei benignă, dar uneori să complicații su-părătoare sau chiar serioase (orhită, pancreatită, meningoencefalită etc.). Nu beneficiază de tratament cu antibiotice sau chimioterapice (tetraciclinele cărora li s-a atribuit un rol curativ, nu au acțiune asupra acestei boli virale). Corticoterapia este rareori indicată, pentru efectul ei antiinflamator. Administrarea de foliculină pare să scadă incidența și gravitatea orhitelor la adolescenți și la adulți. Profilaxia se face prin vaccinare (încă negeneralizată).

Ornitoxa. Se poate manifesta prin boală febrilă de tip „gripal“, pneumopatii interstițiale sau meningopneumonii. Este datorită unor microorganisme intracelulare cocciforme sau cu aspectul unor mici bastonașe (*Miyagawanella*, *Chlamydozoon*, *Bedsonia*, *Pararickettsia ornithosis*). Boala foarte asemănătoare psittacozei (boala papagalilor) se contractă de la păsări domestice sau sălbaticice infectate cu ornitoză. Tratamentul se face, de obicei, cu tetraciclină sau eritromycină (vezi și „Pneumonia primară atipică“ și „Febra Q“, cu care poate fi confundată prin datele epidemiologice și prin constatări clinice și radiologice).

Osteomielite. Tratamentul osteomielitelor trebuie făcut neapărat de către un specialist. *Tratamentul chirurgical este, de obicei, strict indispensabil* și este o greșală să se aștepte de la un tratament cu antibiotice sterilizarea focarelor osoase, dacă există colecții, țesuturi necrozate sau secheste osoase. Dacă tratamentul este instituit precoce, se poate obține uneori o vindecare prin simpla imobilizare și un tratament intens cu antibiotice active administrate pe cale generală și chiar intrafocal. Ca regulă generală, după terminarea examenului clinic și radiologic, se face o punctie în focarul infectios pentru studiul materialului extras (examen macroscopic, microscopic, culturi pe medii diverse și antibiogramă) și se imobilizează segmentul respectiv. După caz, se face o asanare chirurgicală a focarului, extragerea de secheste, drenaj sau umplerea cavității restante și o antibioticoterapie masivă generală și locală, cu antibiotice active față de germenul în cauză (stafilococ, bacili

gramnegativi, coli, klebsiele, piocianic etc., bacili tifici, brucele, bacil Koch sau o floră mixtă).

În osteomielita stafilococică, lincomicina este de multe ori antibioticul de elecție, deoarece realizează o concentrație mare în țesutul osos.

Tratamentul medicamentos, chirurgical și ortopedic este de obicei lung, puțind dura mai multe luni. Evoluția este lungă și deseori însele-lătoare, cu reaprinderi tardive a unor mici focare latente.

Otite, otomastoidite și sinuzite. Tratamentul acestor afecțiuni trebuie condus de un specialist. Tratamentul este complex, tratament general și tratament local medico-chirurgical de specialitate și, la nevoie, un tratament antimicrobian, în funcție de germenul în cauză.

Greșelile mai des comise constau din neintervenția (timpanotomie, antrotomie etc.) la timpul cel mai potrivit (deseori se temporizează prea mult), din nerecoltarea și nestudierea produsului patologic provenit din urechea medie sau cel puțin din nazofaringe (examen microscopic colorat cu Gram, albastru de metilen și Ziehl, izolare de germeni, antibiogramele germanilor cultivăți) și, în sfîrșit, din conducederea antibioticoterapiei pe baza unei antibiograme nereprezentative.

Recomandăm examinarea prealabilă a florei din conductul auditiv extern pentru a nu confunda germanii găsiți în urechea externă cu cei din urechea medie, obținuți după timpanotomie.

Dacă urechea medie este deschisă de mai mult timp, examenele bacteriologice trebuie totuși făcute, dar interpretarea rezultatelor poate fi mai dificilă.

Germenii mai des întâlniți sunt următorii: streptococ, pneumococ, stafilococ (deseori stafilococ „de spital“, rezistent la o serie de antibiotice), hemofili, colibacil, klebsiele, aerobacter, proteu, piocianic etc. Otittele catarale și chiar cele supurate pot fi pricinuite și de infecții virale, în care caz antibioticele nu au acțiune directă antivirală, dar au eventual, acțiune asupra florei microbiene supraadăugate. Trebuie avute în vedere și infecțiile tuberculoase și micotice. Tratamentul cu antibiotice se face în funcție de germanii în cauză și de sensibilitatea lor la antibiotice (vezi și „Angine“). În tratamentul local, se preferă antibiotice bactericide. Nu se indică, de obicei, utilizarea tetraciclinelor și încă mai puțin a cloramfenicolului, care nu au decât o acțiune bacteriostatică trecătoare.

Antibioticele mai des utilizate sunt penicilina, ampicilina, lincomicina și, cu mare prudență, antibiotice oligozaharide sau aminoglicozide, care pot fi ototoxicice.

Peritonite și pelviperitonite. Aceste afecțiuni sunt grave, necesitând un tratament de urgență, făcut de un chirurg competent, de multe ori în colaborare cu un reanimator, internist (și specialist în infecții). Se va proceda, de la caz la caz, la intervenție cu suprimarea sau asanarea focarelor infecțioase, la tratarea perforațiilor dacă există, aspirație,



instilații, irigații și drenaj sau la închidere fără drenaj, reechilibrare hemodinamică și hidroelectrolitică etc. Pe lîngă acest tratament chirurgical, care de cele mai multe ori este singurul decisiv, se recurge și la antibiotice în funcție de germenii în cauză. Germenii mai des întlniți sunt următorii: enterobacteriacee (colibacil, enterococ, klebsiele, proteu, piocianic, anaerobi), streptococ, pneumococ, stafilococ, hemofili, gonococ, bacil Koch etc. De multe ori, mai ales în cazul perforațiilor, se constată o floră mixtă.

În toate cazurile, se vor studia în mod repetat produsele patologice din focar, pentru cercetarea și studierea agenților patogeni și determinarea sensibilității lor la antibiotice.

În privința tratamentului antimicrobian, se procedează în funcție de germenii în cauză, de la caz la caz, la alegerea antibioticelor (peniciline, cefalosporine, oligozaharide, sulfamide etc.), a dozelor, a căilor de administrare (oral, parenteral sau și focal) și a ritmului de administrare. Tratamentul trebuie reconsiderat și adaptat pe parcurs, în funcție de evoluția bolii. Nu trebuie pierdut din vedere că tratamentul cu antibiotice nu este decât un adjuvant și că antibioticele utilizate singure sunt de regulă insuficiente. Aplicarea locală intraperitoneală de neomicină poate duce la o curarizare a diafragmului.

Pericardite bacteriene și virale. Pericarditele purulente sunt, de obicei, determinate de următorii germenii: streptococ, stafilococ, pneumococ, enterobacteriacee și, eventual, orice alt germen responsabil de septicemii sau bacteriemii. Pericarditele cu lichid clar sunt deseori de natură tuberculoasă, virală, alergică sau neoplazică. Exsudate pericardice pot fi întlnite în cele mai diferențiate poliserozite. În pericarditele supurate, tratamentul local cu punții evacuatoare și introducerea locală de antibiotice este de multe ori, indispensabilă. În pericarditele tuberculoase, se procedează ca și în pleureziile tuberculoase, adică tratament cu tuberculostatice și corticoterapie. Corticoterapia este, de obicei, utilă și în celelalte forme de pericardite cu lichid clar, pentru a scădea fenomenele inflamatorii și pentru a preveni evoluția către o pericardită fibroasă constrictivă. Uneori, tratamentul chirurgical (mai ales în pericardita fibroasă) este indispensabil.

Pertussis (vezi „Tusea convulsivă“).

Pesta. Infecție foarte gravă, foarte contagioasă, de declarație obligatorie imediată, pesta trebuie izolată strict într-un pavilion separat. Pesta pulmonară și septicemică continuă să fie deseori mortală cu tot tratamentul, care există actualmente.

Pasteurella (Yersinia) pestis sau bacilul pestos are o patogenitate variată și variabilă. Rezervorul natural îl constituie rozătoarele sălbatice și șobolanul. Transmisia la om se face în mod obișnuit, prin purice. Transmisia interumană aerogenă determină pesta pulmonară. Antibioticele cele mai active sunt: streptomicina, tetraciclinele și sulfamidele.

Se obține o chimioprofilaxie eficace (dar pe timp limitat) cu sulfamide, de preferință sulfamide cu acțiune prelungită.

Pielonefrite și pielonefroze (vezi „Infecții urinare“).

Piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*) este un bacil subțire, foarte mobil, gramnegativ, care poate să înverzească mediul. Este foarte răspândit în natură, saprofit intestinal la multe animale și la om; se găsește pe sol, în ape poluate, în aer, pe pielea animalelor și a omului. Poate deveni patogen în asociere cu alți germeni sau chiar singur (mai ales prin lipsă de concurență microbiană la bolnavi tratați cu antibiotice active pe germeni gramnegativi). Poate pricina infectii ale plăgilor, otite, metrite, infecții puerperale sau infecții postabortum, colecistite, angiocolicistite, infecții urinare (cistite, pielite, pielonefrite), meningite, septicemii, ectima gangrenoasă etc. Infectiile sistémice cu piocianic sunt, de obicei, extrem de grave.

Apariția infecțiilor cu piocianic este, în parte, evitabilă printr-o strictă respectare a regulilor de asepsie și de igienă. În tratamentul local al regiunii infectate, se va insista asupra curățirii mecanice repetitive a regiunii infectate, eventual prin irigații continue sau spălături cu ser fiziologic sau cu soluții apoase slabe 0,1—0,5% de nitrat de argint sau soluție 0,02% de clorhexidină (Hibitane) etc. Acidul boric este contraindicat, deoarece are o acțiune slabă asupra piocianicului și poate da intoxicații, cu lezare renală tardivă.

În privința antibioticelor, eventual utile, se poate recurge la: gentamicină, polimixină, colistină, carbenicilină, singure sau mai bine în asociere, în funcție de sensibilitatea tulpinii respective. Redăm în tabelul IX antibioticele active asupra piocianicului. Piocianicul are o mare capacitate de adaptare la antibiotice și, din această cauză, tratamentul este de obicei foarte dificil.

Pleurezii. Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă va fi tratată de fitiologi (vezi „Tuberculoza“).

În pleureziile purulente bacteriene, în primul rînd, se face un examen citobacteriologic al lichidului pleural și antibiograma germenilor izolați.

Tratamentul constă din evacuarea puroiului (puncții, aspirație, eventual continuă prin diverse procedee), uneori spălarea cavității pleurale și administrare generală și locală de antibiotice active față de germenii în cauză. Este de dorit o colaborare între internist (pneumolog), chirurg (chirurgia toracică) și medic de laborator.

La puncțiile ulterioare (evacuatoare sau de control), se vor studia modificarea lichidului și a florei bacteriene (vizibile sau cultivabile) și nivelul antimicrobian obținut acolo.

Pneumococ (*Diplococcus pneumoniae*). Coci sau cocobacili scurți, lanceolați, în diplo sau lanțuri scurte, deseori capsulați, grampozitivi, cresc mai bine pe medii bogate (de exemplu, cu sînge proaspăt). Pneumococii sunt lizați de bilă și sunt foarte patogeni pentru șoarece. Sunt deseori saprofiți ai căilor respiratorii (de obicei, pneumococi nepa-



Antibiotice active asupra

Lista citorva antibioticice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveluri de antibiotice active asupra

Antiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
			Nivel	NEI
Colistină sau polimixină	70-90	3	8 ! 5-1-0,1	2,6 ! 1,6-0,03
Gentamicină	85-90	3-5	16 ! 1-0,4	5 ! 0,3-0,1
Carbenicilină	40-60	50-100	140 ! 25-1-0,5	2,8 ! 0,5-0,01
Tetracielină	10-60	25-100	40 ! 5-0,5	1,6 ! 0,2-0
Rifampicină	10-20	15-30	64 ! 32-5	4 ! 2-0,3
Sulfizoxazol	10-20	100	160-50	1,6-0,5
Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin)	10-20	125	30-5	0,2-0
Acid nalidixic	10-20	250	100 ! 32-1-0,5	0,4 ! 0,1-0
Nitrofurantoină	10-80	500	5-<1	0

* Sensibilitatea la antibiotice trebuie determinată

togeni). Pneumococul determină ca agent patogen (uneori este germen de suprainfecție) : amigdalite, conjunctivite și ulcere corneene, otite, sinuzite și, mai ales, pneumonia francă lobară, bronhopneumonii, septicemii, endocardite, meningite, abcese cerebrale etc.

Redăm în tabelul X, lista antibioticelor eventual utile în infecțiile cu pneumococ.

Pneumonia atipică primară (vezi „Pneumonii“).

Pneumonii. Sînt boli acute febrile, cu simptomatologie respiratorie. Ele impun pe lîngă investigații clinice și examenul radiologic și examenul sputei.

Examenul radiologic, este indispensabil, deoarece poate furniza o serie de informații suplimentare sau chiar nebănuite la examenul clinic.

TABELUL IX

baellulul pleuralic *

otice (în mcg/ml), obținute în cursul tratamentelor uzuale. NEI teoretic (maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
400–10	150–3	2–0,02	0,7–0	2–0	0,7–0
40–10	12–2	2–1–0	0,7–0	0	0
4000–400	80–4	50–0,25	1–0	0	0
300–40	12–0,4	300–50	12–0,5	21 0,5–0,02	0,02–0
300–10	20–0,3	150–25	10–0,8	0	0
1000–100	10–1	160–25	1,6–0,2	15–5	0,15–0
1500–50	12–0,4	?	?	0	0
1000–200	4–0,8	25–0,1	0,1–0	0	0
500–50	1–0	0	0	0	0

dintru fiecare tulipană în parte.

În funcție de localizarea și de felul procesului infecțios se pot distinge : procese alveolare, interstițiale (peribronhovascular), bronșiolitice, bronșitice (cu sau fără bronșiectazie), atelectaze pulmonare, procese limitate (chist hidatic, tumori, abcese, chist aerian, imagini suflante, caverne, imagini hidroaerice etc.). Studiul adenopatiilor hilare satelite, dacă există, este de mare însemnatate.

Examenul radiologic permite, de multe ori, să se pună nu numai un diagnostic de localizare, dar chiar unul etiologic de prezumție (tuberculoză pulmonară ; pneumonie pneumococică, stafilococică sau cu klebsiele ; chist hidatic ; febră Q, pneumonie atipică primară cu micoplasme ; ornitoză ; adenoviroză pulmonară).

Examenul sputei asigură, uneori, diagnosticul de tuberculoză pulmonară sau de neoplasm, alteori constituie un argument important



Antibiotice active

Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveluri de uzuale. NEI teoretic

Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
			Nivel	NEI
Penicilină	90-100	0,5	100 ! 10-0,2	200 ! 20-0,4
Ampicilină	90-100	0,2	40 ! 16-0,05	200 ! 80-0,2
Tetraciclină	80-95	1	40 ! 5-0,5	40 ! 5-0,5
Eritromycină	90-100	0,3 (2)	20 ! 6-1	60 ! 20-3 (0,5)

pentru precizarea agentului cauzal (pneumococ, stafilococ, bacili gram-negativi etc.) sau permite izolarea unui virus. Alteori însă, el poate induce în eroare, având în vedere dificultățile de a se obține spută reprezentativă, necontaminată cu flora căilor respiratorii superioare (vezi și „Sputa“ la cap. 2.1.2.).

În pneumoniiile repetitive (mai ales în același segment pulmonar) trebuie să se caute o cauză locală anteroară, de reinfecție și de întreținere (neoplasm bronșic sau infecție cronică din căile respiratorii superioare), care întreține infecția pulmonară.

Infecțiile cu exsudate sau secreții alveolare, bronșiolitice sau bronșice sunt, de obicei, datorite unor bacterii ca: pneumococ, streptococ, stafilococ, klebsiele, bacil Pfeiffer, enterococ, colibacil sau alte enterobacteriacee (mai frecvent acumă ca în trecut, mai ales la copii mici și la cei tratați des cu antibiotice). De asemenea, se pot produce infecții specifice cu bacilul tuberculos, brucelos, cărbunos, tularemic, pestos etc. sau diferite infecții micotice (în special, candidioze).

Infecțiile interstițiale sunt, de obicei, datorite unor infecții cu micoplasme (*pneumonia atipică primară*), cu virusuri sau cu rickettsii, deoarece acești agenți nu se pot înmulți decit intracelular. Interstițiul mai poate fi infectat cu agenți bacterieni în cazul infecțiilor hematogene (granulie tuberculoasă, bacteriemie tifică, brucelosoasă, septicemii diverse). În aceste cazuri, infecția invadează de obicei și conținutul alveolar și bronșic.

Termenul de *pneumonie mixtă* are un triplu înțeles: anatomic, radiologic (interstițial și alveolar) și etiologic (viral și bacterian). Aceste noțiuni nu coincid totdeauna între ele.

TABELUL X

asupra pneumocoecului

antibiotice (in mcg/ml, iar pentru penicilină în u./ml), obținute în cursul tratamentelor (maxim și minim)

Urină		Bila		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
1500–100	3000–200	30 ! 5–0,1	60 ! 10–0,2	30 ! 0,5–0,02	60 ! 1–0,04
6000–200	30000–1000	500 ! 1–0,5	2500 ! 5–2,5	30 ! 10–0,1	150 ! 50–0,5
300–40	300–40	300–50	300–50	2 ! 0,5–0,02	2 ! 0,5–0
60–5	200–16–2	300–50	1000–150 (25)	0,6–0	2–0

Tratamentul antiinfeccios trebuie individualizat de la caz la caz și este în funcție de forma clinică, de agenții cauzali (sau germeni de suprainfecție) și de sensibilitatea lor la diferitele antibiotice sau chimioterapice.

Redăm în tabelul XI, antibioticele mai des utilizate în pneumonii (vezi și tabelul X).

În cazul pneumoniilor acute, în care nu există date suficiente pentru stabilirea unui diagnostic etiologic, nici măcar de prezumție, recomandăm să se înceapă tratamentul cu o tetraciclină, care, după cum se constată din tabelul XI, are multe șanse să fie activă față de majoritatea agentilor patogeni. De asemenea, se poate utiliza în aceste cazuri și ampicilina sau amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin).

Tratamentul pneumoniilor subacute sau cronice, ca și al bronșitelor cronice și a bronșiectaziilor, este dificil. Va trebui urmărită evoluția florei și vor trebui alese antibioticele, în funcție de germenii în cauză (vezi și „Bronșite“).

Pneumoniile micotice apar, în special, după tratamente prelungite cu antibiotice (mai ales antibiotice cu spectru larg, administrate oral). Ele se tratează prin suprimarea antibioticelor utilizate și tratarea micozei mucoaselor căilor digestive superioare (în special faringe) cu nistatină (Stamicin) local. În cazuri rebele, se recurge la amfotericină B local (endobronșic) și la nevoie, dar sub strictă supraveghere medicală, și pe cale intravenoasă (vezi și cap. 4.1.13).

În cursul tratamentului pneumoniilor, se face totdeauna un control clinic, radiologic și al sputei, pentru a surprinde fie dispariția florei



Antibioticele mai des utilizate în pneumonii

Agent	Antibiotic	Cate și mod de administrare	Doză pe zi		Durată medie a tratamentului (zile)	Observații
			La adult	La copil mg/kilocorp		
<i>Penicilină G</i> (antibiotic de electric)	I.M. (I.V.) La 4–6 ore	1600000– 6000000 u. (doza se scade în apirexie)	600000– 800000 u. pe zi	4–8	Se vindecă des spontan în 7 zile Antibioticele scad mortalitatea și scurtează boala la 3–5 zile	
(în caz de alergie la penicilină) Eritromicina sau	Orală În 4 prize/zi	2–3,5 g	20–40	4–8	Rezultate asemănătoare, dar uneori defervescenția mai încetă	
Tetraciclină	Orală În 4 prize/zi	2,5–4 g	20–30	4–8		
Demetilclortetraciclină	Orală În 2–3 prize/zi	600 mg	10	4–8		
<i>Pneumococ</i> <i>Streptococ</i> <i>betahemolitic</i>	Doxiciclină și minociclină	200–300 mg în prima zi, apoi 100–200 mg	3–5	4–8	Rezultate foarte bune	
Rolitetraciclină	I.V. La 8–12 ore	500–750 mg	10		Se utilizează excepțional. Se trece repetativ la calea orală	
Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin)	Orală În 2 prize/zi	4 comprimate/zi (1 comprimat conține 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim)	2 comprimate/zi (copii între 6 și 12 ani)	4–8	Rezultate comparabile cu cele date de antibiotică	



Sulfizoxazol	Oraș	4–6 g	100–200	4–8	
Sulfametină	Oraș	1,50 g în prima zi 1 g în a 2-a zi 0,50 g în zilele următoare	10	4–8	Mai puțin indicate (mai ales la copii și bătrâni)
Sulfometoxină (Fanasil)	Oraș	2 g pe săptămînă	40–25		
Lincomicină	Oraș I.M. în 3–4 prize/zi	2 g	30–60	4–8	Puțin indicate
Pristamicină	Oraș	2–4 g	50–100	4–8	
Ampicilină (antibiotic de elecție)	Oraș I.M.	2–4 g	100		
Cloranfenicol (de evitat la nou-născuți și prematuri)	Oraș	2–3 g	3–10	8–10	Hemisuccinatul (I.M. și I.V.) și palmitatul (oral) de cloramfenicol dau niveluri mai mici și nesigure
Eritromicină	Oraș	2–3,5 g	20–40		
Tetraciclina	Oraș	2,5–4 g	20–30		
Streptomicină	I.M. la 6 ore	1 g	10–30		
Kanamicină	I.M. la 6 ore	1 g	10–30	10–20	Antibiogramă obliga-
Gentamicină	I.M. la 8 ore	150–180 mg	0,8–3		torie, vezi și tabelul V, pag. 114. Descri, e- voluție gravă prelungită și cu abcese pulmo-
Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin)	Oraș In 2 prize pe zi	4 comprimate	2 comprimate/zi		



Tabelul XI continuare

Agent	Antibiotică	Cale și mod de administrare	Doză pe zi		Durată medie a tratamentului (zile)	Observații
			La adult	La copil mg/kg/corp		
<i>Stafilococ</i>	Penicilină	Vezi mai sus	<i>Doze maxime!</i> (vezi mai sus)		10–30	<p>Antibiogramă obligatorie (vezi și tabelul XIII p. 150). De obicei gravă, deseori abcese și empieme care trebuie punționate, drenate, aspirate sau tratate chirurgical. Evoluție deseori nепrevizibilă</p>
	Eritromicină					
	Pristinamicină					
	Lincomicină					
	Meticilină	I.M. (I.V.)	4–12 g	100–150 mg		
	Oxacilină	Orală I.M.	3–6 g	20–40 mg		
	Cefaloridină	I.M. (I.V.)	2–8 g	40–80 mg		
	Ampicilină					
	Cefalosporine					
	Streptomycină					
<i>Bacili gramnegative</i>	Kanamicină				8–30	<p>Antibiogramă obligatorie (vezi și tabelele II, V, IX, XII) Evoluție neprevizibilă</p>
	Gentamicină					
	Polimixină					
	Sulfizoxazol					
	Sulfametoxyzol + trimetoprim (Septrin)					
	Tetracicline (uneori indicate)					
	<i>gramnegativi</i>	Vezi mai sus				

Micoplasme	Eritromicina	Vezi mai sus	Deseori, se vindecă spontan în 10–30 de zile
	Tetraciclină		
Febra Q	Tetraciline		Deseori, se vindecă spontan în 10–15 zile
	Cloramfenicol	Vezi mai sus	
Oritoză- psitacoza	Tetraciline		Gravitate variată, de la forme ușoare la forme foarte grave, chiar mortale (psitacoza)
	Streptomicina	Vezi mai sus	
Tuberculoză	Sulfametoxazol + trimetoprin		Antibiograma obligatorie Tratamentul trebuie condus de specialist; el va fi variat, în funcție de forma clinică de evoluție și de rezistența germenilor
		1½ ani sau mai mult	



patogene primitive, fie persistența ei, fie înlocuirea ei cu alți germeni. De asemenea, în anumite cazuri, se cercetează nivelurile antimicrobiene obținute în singe, în spută sau în colecții (dacă există). Această urmărire permite suprimarea tratamentelor sau modificarea lor în funcție de nevoi.

Profilaxie. Profilaxia infecțiilor se face, de obicei, prin respectarea regulilor de igienă și a regulilor antiepidemice. Aceasta este în special valabil pentru profilaxia infecțiilor de spital (vezi și „*Infecții urinare*“).

Profilaxia *activă* cu vaccinuri vii sau atenuate sau cu toxine modificate (toxoid, anatoxină) are indicații precise și rezultate în general bune în bolile specifice imunizante. În afecțiunile nespecifice, profilaxia infecțiilor cu germeni potențial patogeni este mult mai puțin activă (rezultate dubioase).

Profilaxia *pasivă* (cu ser sau cu imunoglobuline) are și ea indicațiile și limitele ei precise. Este indicată numai în unele boli specifice (bacteriene și virale) și are o acțiune limitată în timp la maximum 2—3 săptămâni.

Chimio- și antibioticoprofilaxia este, în general, formal *contraindicată*! Sunt însă rare excepții și anume pericol mare și acut (limitat în timp) de o infecție gravă, cu un *germen cunoscut, de sensibilitate cunoscută și constantă* la un antibiotic sau chimioterapic (de ex., contact de ciumă, de holeră, de variolă, de meningită cerebrospinală, de lues etc. sau profilaxia suprainfecțiilor streptococice la bolnavii cu cardită reumatismală). Se mai poate face o chimioprofilaxie foarte scurtă, față de un germen probabil, în unele cazuri cu mare risc de infecție (de ex., extracții dentare la bolnavi cu endocardită reumatismală sau pre-, intra- și postoperator, cu doze masive de antibiotic (timp de 24—48 de ore și rareori mai mult, în unele operații laborioase cu mare risc de infecție, ca : fracturi deschise, avorturi incomplete, nașteri prelungite și laborioase etc.). De asemenea, se face o pregătire preoperatorie, pentru a scădea numărul de germeni, în unele infecții pe căile urinare sau pe un plămîn tuberculos etc.

În privința profilaxiei suprainfecțiilor bacteriene în viroze respiratorii vezi „*Infecții viro-bacteriene*“, la cap. 2.2.2. și „*Gripa*“.

Proteus. Bacili izolați, uneori în perechi sau în lanțuri scurte ; sunt foarte mobili, gramnegativi, foarte răspândiți în natură, pe substanțe în putrefacție, ape poluate, în tractul digestiv al omului și al altor animale. Proteii pot invada o serie de mucoase (mai ales în lipsa concurenței microbiene, cum se întimplă după tratamente cu antibiotice) producind otite, faringite, sinuzite, bronhopneumonii, infecții ale căilor biliare și urinare, peritonită, septicemii, meningite etc. În general, infecțiile sistémice sunt grave sau chiar foarte grave. Proteii au o mare capacitate de adaptare la chimioterapice și antibiotice (de obicei, mai puțin decât bacilul piocianic). Antibioticele, eventual utile (tabelul XII) sunt : penicilina (în infecții urinare cu *Proteus mirabilis*), sulfamidele —

în special amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), acidul nalidixic, carbenicilina și kanamicina.

Purtător (eliminator de germeni). În majoritatea infecțiilor, starea de purtător și eliminator de germeni se oprește o dată cu vindecarea clinică sau în convalescență. În multe cazuri, un tratament precoce bine condus previne instalarea ulterioară a stării de purtător (eliminator cronic de germeni).

În unele cazuri, o parte din foștii bolnavi și chiar un mic procent de persoane, care nu s-au imbolnăvit aparent de nici o boală specifică, pot rămâne (sau pot fi) purtători și eliminatori cronici de germeni (în privința germenilor saprofici, condiționat patogeni, mai toți oamenii sănătoși sunt purtători și eliminatori de asemenea germeni). Starea de purtător (și eliminator) de germeni este asigurată prin existența de focare infecțioase, de obicei latente (uneori greu de descoperit), din care din cind în cind sau continuu se elimină germeni.

Vindecarea stării de purtător se poate realiza prin asanarea (extirparea) focarului, dacă el este unic și accesibil unui act chirurgical. Antibioticele sau chimioterapicele pot rareori duce la sterilizarea unui asemenea focar. Rezultate bune (dar nu absolut constante) se obțin la purtătorii de streptococ betahemolitic grup A (cu penicilină), la purtătorii de bacii difteric (cu eritromicină), deseori la purtătorii de meningococ (cu sulfamide sau penicilină), la purtătorii de vibrion holeric (cu tetraciclina sau cu unele sulfamide etc.).

În infecțiile neimunizante mai ales cu germeni saprofici potențial patogeni, după terminarea tratamentului, bolnavii se pot reinfecța de la cei din jur, ceea ce explică unele eșecuri în încercările de a lupta împotriva infecțiilor cu streptococ, colibacil, proteu etc. (chiar și în gonococcie, tricomoniază, oxiuriază, lues etc.).

Purtătorii de bacil dizenteric sau de salmonele, cu patogenitate slabă, sau de diferite tulpi de coli patogen, se vindecă deseori spontan. Tratamentul cu antibiotice active nu duce decât rareori la o sterilizare mai precoce a acestor bolnavi (deseori chiar dimpotrivă!). Pentru purtătorii de bacil tific, vezi „*Febra tifoidă*“.

Psittacoză sau boala papagalilor (vezi și „*Ornitoză*“). Boala este, de obicei, gravă. Agentul patogen (*Miyagawanella psittaci*) este, de obicei, sensibil la tetracicline, streptomycină și chiar la sulfamide.

Reumatism articular acut. *Boala reumatismală* poate apărea cu o frecvență de 3—5% în urma oricărei infecții cu streptococ betahemolitic din grupa A (factori familiali, genetici și climatici pot fi și ei incriminați uneori). La bolnavii cu reumatism, orice reinfecții streptocice pot produce un nou puseu de boală, măringind probabilitatea de apariție sau de agravare a atingerii cardiace. De aceea, este indispensabil ca pe lîngă tratamentul medical, medicamentos, antiflogistic, even-tul hormonal, care va fi condus de un internist (eventual cardiolog), să se facă și un tratament eficace împotriva infecției streptococice și un



Antibiotice active asupra

Lista citorva antibiotică, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveluri uzuale. NEI teoretic

Germen	Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
				Nivel	NEI
<i>Proteus mirabilis*</i>	Gentamicină	45-82	6	16! 1-0,4	2! 0,2-0
	Kanamicină	23-87	25	30! 20-10-0,5	1! 0,8-0
	Cloramfenicol	50-80	50	30! 15-1	0,6! 0,3-0
	Tetraciclina	10-40	100	40! 5-0,5	0,4! 0
	Cefaloridină	50-80	12	60! 30-0,5	5! 2-0,04
	Ampicilină	50-80	100	40! 16-0,05	0,4-0
	Sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin)	60-80	2-32	30-5	15-1-0,1
	Acid nalidixic	60-85	25	100! 32-1-0,5	4! 1,2-0,04
	Penicilină	0-15	10-100	100! 10-0,2	10! 1-0
<i>Proteus indolpozitiv*</i>	Gentamicină	70-90	6	16! 1-0,4	2! 0,1-0
	Kanamicină	60-85	25	30! 20-10-0,5	1! 0,5-0
	Tetraciclina	30-60	50-100	40! 5-0,5	0,8! 0
	Cloramfenicol	20-50	50-100	30! 15-1	0,6-0
	Carbenicilină		12	140! 25-1-0,5	10! 2-0,04
	Acid nalidixic	60-80	16-150	100! 32-1-0,5	6! 2-0

* Se determină sensibilitatea la antibiotică pentru fiecare tulpină în parte.

TABELUL XII

baelului Proteus*

de antibiotice (in meg/ml, iar pentru penicilina in u/ml), obtinute in cursul tratamentelor (maxim si minim)

Urină		Bla		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
40-10	6-1	2-1-0	0,3-0	0	0
600-100	21-4	8-0	0,3-0	10!	0,4!
400-30	80-0,6	10-1	0,2-0	10!	0,2!
300-40	3-0,4	300-50	3-0,5	2!	0
1000!	80!	20!	1,6!	10!	0,8!
200-100	16-8	1-0,1	0,08-0	2-0,25	0,1-0
6000-200	600-2	500!	5!	30!	0,3!
1500-50	750-45-1	?	?	0	0
1000-200	40-8	25-0,1	1-0	0	0
1500-100	150-1	30!	3!	30!	3!
40-10	6-1,6	2-1-0	0,3-0	0	0
600-100	24-4	8-0	0,3-0	10!	0,4!
300-40	6-0,4	300-50	6-0,5	0,5-0,02	0
400-30	8-0,3	10-1	0,2-0	10!	0,2!
4000-400	330-33	50-0,25	4-0	0	0
1000-200	60-1	25-0,1	1-0	0	0

tratament profilactic al suprainfecțiilor streptococice. Focarele (amigdaliene) de infecție streptococică vor fi asanate. Antibioticul de calecție este *penicilina*; numai în cazurile în care penicilina nu poate fi utilizată, se recurge la lincomicina sau la eritromicina. Tetraciclinele și celelalte antibiotice sau chimioterapice cu acțiune bacteriostatică față de streptococi, au o acțiune mult mai slabă și dau de obicei doar o falsă impresie de securitate. În puseul acut de reumatism, mai ales dacă există și o angină streptococică, pentru sterilizarea bolnavilor, se va utiliza de preferință, la început, o penicilină de acțiune acută: penicilina G și apoi penicilina V (vezi și „*Angine*“). În continuare, se poate utiliza o penicilină cu acțiune prelungită (de ex., procainpenicilină) sau o penicilină-depozit. Pentru preîntîmpinarea reinfecțiilor streptococice, mai ales la bolnavii cu cardită reumatismală, se face o depistare activă (ori un tratament de sterilizare) a purtătorilor de streptococ din anturajul bolnavilor. Bolnavului i se face o *profilaxie a reinfecțiilor streptococice* cu penicilină-depozit, benzatinpenicilină (*Moldamin*), 600 000 — 1 200 000 u. la copii, și 2 400 000 u., la adulți, doză care se repetă la 7—14 sau chiar la 21 de zile. Profilaxia se mai poate face cu penicilină V, cîte 200 000 u. dimineață și seara. Acest tratament trebuie să fie prelungit mai mulți ani, fie continuu, fie intermitent, în perioadele de mai mare pericol, adică în sezonul rece din octombrie pînă în mai sau numai primăvara și toamna sau numai de îndată ce pacientul se îmbolnăvește de o angină acută eritematoasă. Vaccinarea antistreptococică încă nu a putut să fie pusă la punct.

Rickettsioze. Acestea sunt boli caracterizate epidemiologic prin existența unui rezervor de virus (omul, rozătoare, erbivore sau alte mamifere) și a unui transmîtător (artropod hematofag: păduche, purice, căpușe, larvă de acarieni). Clinic la om, apar diferențiate feluri de boli, în funcție de rickettsia în cauză: *R. prowazekii* produce tifosul exantematic istoric, epidemic; *R. mooseri* produce tifosul murin, endemic; *R. conori*, produce febra butonoasă a bazinului mediteranean; *R. rickettsii* produce febra pătată sau purpurică din Munții Stincoși; *R. akamushi* sau *R. tsutsugamushi* produce scrub-tifos sau tsutsugamushi; *R. quintana* produce febra de 5 zile (febra de tranșee; febra de Wolhiniia); *R. (Coxiella) burnetii* dă febra Q; *R. akari* produce rickettsioza variceliformă etc.

Majoritatea acestor boli sunt de declarare și de izolare obligatorie. În lipsa ectoparaziților, bolnavul nu este contagios. Rickettsiozele acute sunt, de obicei, boli ciclice imunizante. Rickettsiile se înmulțesc numai intracelular, mai ales în endoteliul vascular. Rareori, infecția poate persista sub formă latentă vreme îndelungată (ani de zile) și poate da naștere la o reîmbolnăvire tardivă (de ex., *R. prowazekii*) sau la boli cronice torpide (mai ales *R. burnetii*).

Tratamentul rickettsiozelor este complex și trebuie adaptat la caz. În formele ușoare și medii de tifos exantematic sau în alte rickettsioze,

tratamentul cu antibiotic, 2—3 (4 !) g/24 de ore de tetraciclina (sau de cloramfenicol, care este de obicei neindicat) timp de 4—8 zile, duce repede la scăderea febrei și la o vindecare rapidă. În formele mai grave, tratamentul cu antibiotice, dacă nu este instituit precoce, nu mai poate, el singur, să vindece bolnavul. De îndată ce s-au produs leziuni importante pe miciile vase sanguine, cu tulburări de hiperpermeabilitate vasculară, tulburări circulatorii periferice și tulburări metabolice, care duc la suferințe organice multiple, tratamentul cu antibiotice trebuie completat cu o terapie intensivă complexă.

O serie de argumente, fapte epidemiologice și biologice au arătat posibilitatea de persistență latentă a rickettsiozelor în organism sub o formă mai mult sau mai puțin inaparentă. Această posibilitate a fost dovedită des pentru *R. quintana* și *R. burneti* și mai rar pentru *R. prowazekii*. Rolul patogen al acestor infecții mai ales în patologia vasculară (endocard, vase coronare și cerebrale, placenta etc.) a fost mult discutat. Etiologia rickettsiană este greu de dovedit la o serie de bolnavi. Întrucât tetraciclinele și cloramfenicolul exercită numai o acțiune rickettsiostatică, este puțin probabil ca ele să fie foarte active în faza latentă a infecției și să poată realiza o sterilizare tardivă a organismului, spre decesebire de acțiunea lor foarte evidentă din faza acută a infecției.

Antibioticele pot fi utilizate pe timp limitat în chimioprofilaxia rickettsicelor, mai ales dacă se cunoaște momentul infecției.

Întrucât tetraciclinele exercită în perioada de incubație numai un efect rickettsiostatic, profilaxia cu aceste substanțe nu face, de multe ori, decit să prelungeaască incubația, să amine apariția bolii clinice, pînă după însetarea administrării antibioticului, sau să transforme boala într-o infecție inaparentă (poate cu stare de premunire). De aceea, unii autori recomandă o profilaxie „în fereastră” cu un tratament de 4—6 zile, o pauză de 6—8 zile și reluarea pe 4—6 zile a chimioprofilaxiei. (Pauza de 6—8 zile constituie un timp suficient pentru multiplicarea rickettsiilor supraviețuitoare, dar prea mic pentru apariția bolii clinice).

Salmoneloze. Acestea sunt boli cu diferite aspecte clinice (gastroenterite, enterite, enterocolite, febre enterale de tipul febrei tifoide, septicemii etc.), pricinuite de una dintre multiplele salmonele. Multe salmonele sunt practic nepatogene pentru om și numai în infecții masive pot pricina tulburări trecătoare, care se vindecă repede de la sine; alteori pot produce boli mai grave (de ex., febra tifoidă) sau chiar mortale (mai rar febra tifoidă, mai des infecțiile cu salmonele din grupul C, de ex., *S. cholerae suis*). Salmonelozele tifoparafitice sunt de declarare și de izolare obligatorie și trebuie tratate de infecționisti.

O serie de salmoneloze, și anume majoritatea toxinfecțiilor și chiar a enteritelor benigne salmonelozice, se vindecă repede de la sine. În formele grave cu vîrsături repetitive, pierderi mari hidroelectrolitice (apă, Na, K, Ca; ca în „holera nostras” cu salmonele), colaps și eventual anurie, este necesar să se procedeze de urgență la un tratament

complex de reechilibrare hidroelectrolitică și circulatorie (și rareori chiar și la un tratament al insuficienței renale acute, dacă diureza nu se reia de la sine, după primele flacoane de soluție saline administrate intravenos). Perfuziile cu singe sunt contraindicate, iar plasma poate fi înlocuită cu folos, mai întâi cu soluții saline și glucozate și, la nevoie, cu înlocuitoare de plasmă. Utilizarea antibioticelor (în afara infecțiilor sistemice ca în febrele tifoparatifice, septicemii, endocardite, osteomielite etc.) este contraindicată, deoarece lungeste boala și prelungeste starea de eliminare de germe. În plus, creează dismicrobisme, deseori supărătoare. O serie de salmonele sunt, chiar și *in vitro*, rezistente la antibioticele uzuale, iar *in vivo* pot primi, relativ ușor, un factor de rezistență (de polirezistență) de la eventualii colibacili din intestin, purtători de factor R.

În infecțiile sistemice, se recurge, pe lîngă tratamentul igieno-dietetici și medical complex nespecific, și la un tratament cu antibiotice. În febra tifoidă antibioticul de elecție continuă să fie cloramfenicolul (vezi „Febra tifoidă“). Uneori, trebuie să se recurgă la alte substanțe antimicrobiene, și anume la ampicilină sau la amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), în funcție de sensibilitatea germenilor.

Tratamentul purtătorilor de salmonele (în afara febrelor tifoparatifice) nu se va face cu antibiotice, care s-au dovedit inutile. Se va insista asupra educației sanitare, asupra controlului regulilor de igienă și, eventual, purtătorul de salmonele va schimba locul de muncă.

Scarlatina. Boală de declarare și izolare obligatorie, scarlatina este îngrijită de infecționisti. Este o boală în care se îmbină un sindrom infecțios, produs de streptococul betahemolitic din grupa A, cu un sindrom toxic produs de toxine (eritrotoxina și altele) aparținând streptococilor, pe un teren de o anumită reactivitate imunologică și alergică.

În formele ușoare și medii, tratamentul antimicrobian este suficient. În formele grave, foarte grave și complicate, trebuie neapărat adăugat un *tratament antitoxic* (cu ser de convalescent, astăzi practic abandonat, sau cu ser Dick-Dochez, de evitat din cauza incidentelor produse de acest ser heterolog, sau cel mai bine cu gammaglobuline umane, care conțin de obicei cantități apreciabile de antitoxine față de toxina eritrogenă streptococică). De asemenea, se recurge la un tratament complex, în funcție de forma clinică și de complicațiile care se pot ivi.

Cit privește *tratamentul antimicrobial*, antibioticul de elecție este penicilina (în caz de alergie la penicilină, se recurge la lincomicină sau la eritromicină, dar nu la tetracicline sau la alte substanțe antimicrobiene, care sunt numai bacteriostatice).

Prinț-un tratament precoce cu penicilină intramuscular, în doze medii sau chiar relativ mici de 1 200 000—800 000 u./24 de ore, doză repartizată în 3—4 administrări, bolnavul devine repede necontagios,

infecția este lichidată și, scurtind timpul de contact între antigen și macroorganism, se previne (în parte) apariția fenomenelor alergice și a complicațiilor, de tipul glomerulonefritei și al reumatismului scarlatinos. Tot din această cauză, imunitatea antitoxică postscarlatinoasă, în cazurile tratate cu penicilină (ca și în scarlatinele fruste în mod spontan) este mai puțin solidă.

Tratamentul se începe cu penicilină administrată intramuscular, apoi se continuă eventual cu penicilină pe cale orală. Durata tratamentului antimicrobian trebuie să fie de cel puțin 8—10 zile. Tratamentul se încheie cu administrarea de penicilină-depozit (care, eventual, va fi repetată după 8—14 zile), pentru a prelungi acțiunea antimicrobiană și a preveni reinfecțiile din anturaj.

Coexistența de streptococi cu stafilococi penicilinazopozitivi poate duce (rareori) la eșecul tratamentului cu penicilină. Aceasta se explică de fapt nu prin rezistența adevărată a streptococilor, ci prin inactivarea penicilinezii de către penicilinaza stafilococilor. În aceste cazuri se poate recurge la peniciline rezistente la penicilinază sau, ca și la persoanele alergice la penicilină, se recurge la lincomicină sau la eritromycină (dar *nu* la tetracicline sau alte antibiotice numai bacteriostatice). Unele laboratoare semnalează streptococi betahemolitici rezistenți la penicilină; de fapt, este vorba, de obicei, de streptococi din grupa D, „nescarlatinoși“ (vezi și „*Angine*“ și „*Reumatismul articular acut*“).

În scarlatinele grave și septice, tratamentul cu penicilină trebuie să fie mult mai intens, fiind completat cu un tratament antitoxic și, deseori, și cu asanarea chirurgicală a focarelor septice (adenite supurate, metastaze streptococice etc.).

Profilaxia infecției streptococice, pe scurtă durată și numai în anumite împrejurări, poate fi realizată prin administrarea de penicilină. Profilaxia scarlatinei poate fi realizată prin profilaxia infecțiilor streptococice și prin *vaccinarea antitoxică* (care însă nu este încă bine pusă la punct și de aceea nerecomandată de mulți autori). Profilaxia scarlatinei, pe timp limitat, mai poate fi încercată cu gammaglobuline (dar *nu* cu ser Dick-Dochet).

Septicemii. Septicemile, prin gravitatea și complexitatea lor, crează probleme multiple și deosebit de grele, care necesită de multe ori colaborarea eficace a mai multor medici cu diferite specialități clinice (medicale și chirurgicale etc.), paraclinice (radiologie, explorări diverse), de patologie clinică și de laborator.

Septicemile nefratacate evoluează, de obicei, în cerc vicios agravidu-se în mod progresiv până la moarte. Ele sunt caracterizate printr-o poartă de intrare, un focar septic în legătură cu torrentul circulator (deseori prin procese flebitice), bacteriemii repetitive și metastaze. Aspectul clinic și evoluția septicemilor variază în funcție de poarta de intrare (septicemie cu punct de plecare cutanat, dentar, amigdalian, tub digestiv, genital — mai ales la femeie, plăgi prin traumatism sau acte

operatorii etc. Aspectul clinic și evoluția septicemilor mai variază și în funcție de numărul, importanța și localizarea focarelor și metastazelor septice; în funcție de felul și agresivitatea germenului în cauză; în funcție de frecvența și masivitatea revârsărilor bacteriene în torrentul circulator etc. Septicemile pot fi declanșate sau agravate printr-o serie de alte boli (de ex., arsuri, diabet etc.), prin defecte imunologice, prin tratamente cu corticosteroizi sau cu imunosupresive etc.

Datorită acestor fapte, tratamentul septicemilor nu poate fi schematizat. El va fi neapărat adaptat de la caz la caz.

Agenții patogeni în cauză pot fi de cele mai variate feluri; deseori sunt germenii saprofiți sau condiționat patogeni ca: streptococ, stafilococ, enterococ, colibacil, piocianic, klebsiele, proteu etc.; mai rar sunt germenii unor infecții specifice ca: gonococ, meningococ, bacteridie cărbunoasă, bacilul morvos, al pestei, tularemic, al rujetului porcului etc.

Tratamentul septicemilor trebuie să fie complex, să cuprindă tratamentul local al porții de intrare, asanarea (deseori chirurgicală) a tuturor focarelor septice și a metastazelor. Uneori, o simplă incizie, o ligatură de venă trombozată, extragerea unui cateter venos infectat pot duce la o vindecare care nu se putea obține cu toate antibioticele utilizate. Tratamentul complet trebuie să cuprindă tratamentul multiplelor și variatelor suferințe organice care se produc și, pe cît se poate, un tratament antimicrobian cu antibiotice și chimioterapice active față de germenul în cauză.

În toate cazurile bănuite de infecții grave sau de septicemie, trebuie făcute toate eforturile posibile pentru izolarea și studierea bacteriologică și prin antibiogramă a agentului patogen. Agenții patogeni vor fi căutați la nivelul bănuit al porții de intrare, la nivelul focarelor septice (dacă sunt cunoscute și accesibile), în singele circulant, la nivelul metastazelor septice atunci cînd se produc, în urină și bilă sau în alte secreții sau surgeri prin care germenii s-ar putea elibera. În mod practic, se recomandă executarea de 6 hemoculturi (pe medii aerobe și anaerobe) și uroculturi pe medii corespunzătoare executate în decurs de 48 de ore, de preferință înainte de începerea unor tratamente cu antibiotice sau în timpul unei pauze de 48—72 de ore al acestor tratamente.

Uneori, din cauza gravității bolii, medicul este ispitit să înceapă un tratament antimicrobian înainte de a fixa diagnosticul corect și complet și înainte de a cunoaște agentul cauzal. Decizia instituirii unui tratament cu antibiotice este cu atât mai dificilă, uneori, cu cît nu știm totdeauna dacă boala febrilă gravă, eventual cu semne de localizări viscerale, în fața căreia ne aflăm, nu este cumva o boală de sistem (care poate fi agravată prin antibiotice), o boală proliferativă malignă sau o septicemie cu un germen necunoscut de noi.

Cînd diagnosticul de septicemie este foarte probabil, dar germenul este neidentificat, vom fi deseori nevoiți să instituim un prim tratament empiric îndreptat împotriva agenților patogeni bănuiți. Tratamen-

tul trebuie să fie *masiv*, eventual maxim, punindu-se ipoteza cea mai rea a unei infecții cu germeni de spital (stafilococ, bacili gramnegativi) rezistenți la antibioticele uzuale. Tripla asociatie a penicilinelor G (sau mai bine a ampicilinei) cu meticilină (sau cu oxacilină) și cu kanamicină (sau mai bine cu gentamicină) are multe șanse de succes.

Tratamentul trebuie aplicat pe mai multe căi, insistîndu-se asupra administrării intravenoase de penicilină, ampicilină, meticilină, oxacilină sau alt antibiotic de acest fel. Antibioticele oligozaharide vor fi administrate intramuscular. Prizile vor fi astfel aranjate, încit să se obțină și să se mențină în organism un nivel antimicrobian cît mai ridicat (vezi și „*Endocardite*”).

În unele cazuri cu evoluție mai puțin acută și în lipsa antibioticelor mai sus menționate, se poate încerca pînă la obținerea rezultatelor complementare de laborator un tratament fie numai cu cloramfenicol, fie numai cu amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim), ambele administrate oral (cloramfenicolul administrat parenteral, sub formă de succinat de cloramfenicol este, de obicei, mai puțin activ decît acel administrat pe cale digestivă, deoarece pentru a-și ciștiga activitatea trebuie să suferă un proces metabolic în ficat, care nu se face totdeauna în mod satisfăcător mai ales la bolnavii gravi).

Asocierea de gammaglobuline este deseori utilă.

Ulterior, în funcție de rezultatele obținute de la laborator și de evoluția cazului, tratamentul va fi reconsiderat și eventual adaptat după nevoi.

În timpul tratamentului, dacă bolnavul continuă să fie febril, se practică noi hemoculturi, uroculturi și alte examene de control, pentru a depista o eventuală *suprainfecție* cu altfel de germen (bacterii gram-negative, bacili tuberculoși, candide etc.). Trebuie luată în considerare, de asemenea, posibilitatea unei febre medicamentoase (mai ales dacă bolnavul este tratat cu meticilină sau cu novobiocină), suspendîndu-se eventual tratamentul pe scurt timp, cu care ocazie se repetă examenele bacteriologice. În sfîrșit, trebuie avut în vedere posibilitatea coexistenței unei septicemii cu alte boli febrile. Amintim că neoplasmele, bolile de colagen și unele boli de singe pot fi chiar ele febrile și că nu rareori ele se pot complica cu septicemii bacteriene.

Utilizarea corticosteriozilor în tratamentul septicemilor este, de obicei, formal contraindicată. Totuși, în unele cazuri corticosteroizii ar părea să fie de folos. Atragem însă atenția asupra pericolului, pe care îl reprezintă impresia deseori falsă de securitate, prin ameliorarea stării generale și prin scăderea febrei grație cortizonului, cu toate că procesul infecțios evoluează mai departe sau chiar se agravează. De aceea, tratamentul cu cortizon nu ar trebui încercat decât dacă există o acoperire cu un antibiotic, care și-a făcut dovada eficacității lui asupra germe-nului patogen al bolnavului în cauză.



În toate cazurile de septicemie, tratamentul cu antibiotice trebuie prelungit încă aproximativ 15—20 de zile (uneori chiar mai mult în apirexie). După suprimarea tratamentului cu antibiotice, bolnavul mai este supravegheat cîteva săptămîni (și de preferință revăzut după cîteva luni), pentru a se putea surprinde, de la început, o eventuală redeșteptare a infecției.

Shigeloze (vezi „Dizenterie“).

Sinuzite (vezi „Otite, otomastoidite și sinuzite“).

Sifilis. Sifilisul este o boală de declarare și tratare obligatorie. *Sifilisul, în toate formele lui, va fi tratat de un specialist, conform unor scheme de tratament adaptat bolii și bolnavului în unitățile sanitare de specialitate.* Antibioticul de electie este penicilina față de care nu s-a semnalat rezistență primară. Concentrația minimă treponemicidă de penicilină este de 0,04—0,06 u./ml, menținută 15—20 de zile. Tratamentul constă din mai multe cure de penicilină (asociate cu bismut). Pentru preintimpinarea reacțiilor Herxheimer (periculoasă mai ales la nou-născuți și în luesul secundar sau visceralizat), tratamentul trebuie început în doze mici de penicilină (cu bismut sau cu cianură de mercur). Se vor cerceta și trata concomitent partenerii; se vor trata femeile însărcinate, mamele și copiii nou-născuți.

Este prudent (obligatoriu la noi în țară) să se facă tratamente mixte penicilino-bismutice (eventual și cu cianură de mercur în formele visceralizate). O cură tip, pentru un adult, constă dintr-un tratament de 15 zile cu 1 000 000—1 200 000 penicilină cristalină zilnic (sau 1 200 000 penicilină-depozit, la 3 zile), asociată cu 1—1,5 mg/kilocorp de salicilat de bismut (*Bismosal*), la 3—4 zile.

Aceste cure de penicilină se repetă de 2—3 ori, separate de pauze de aproximativ o lună.

Conform indicațiilor în vigoare la noi în țară, curele de penicilină și bismut vor fi urmate de alte cîteva cure numai de bismut. (Majoritatea autorilor străini, se mulțumesc cu utilizarea exclusivă a penicilinelor.)

Cu cît tratamentul se începe mai precoce, cu atît șansele de vindecare sunt mai mari. Cu cît tratamentul se începe mai tardiv, cu atît numărul de cure trebuie să fie mai mare și trebuie asociate și alte mijloace terapeutice, iar rezultatele sunt mai parțiale și inconstante.

Orice bolnav tratat și „vindecat“, trebuie supravegheat clinic și serologic încă 4—6 luni după terminarea tratamentului.

Administrarea precoce (în fază seronegativă) de penicilină sau de tetraciclină în doze subeurative, lungeste incubația bolii și, ca și tratamentele insuficiente făcute mai tardiv, favorizează instalarea unor boli latente cu simptomatologie frustă și înșelătoare.

În caz de alergie la penicilină, se recurge la tetraciclină sau la eritromycină (1 g zilnic, în 4 prize, timp de 20 de zile), în asociere, de asemenea cu bismut.

Noe

Sifilisul nu lasă imunitate, astfel că un individ tratat se poate reinfecța și reîmbolnăvi.

Spirocheteze. Sunt boli transmisibile de la arthropode la om, de declarare și izolare (febra recurrentă) obligatorie. Ele sunt pricinuite de diferite spirochete (*Borrelia*). *B. obermeieri* (*B. recurrentis*) este agentul febrei recurrente, transmisă de păduchi la om. *B. hispanica*, *B. duttoni*, *B. persica*, *B. caucasica* etc. sunt agenții spirochetozelor (recurrente) ale omului transmise de căpușe. Spirocheta sau *Spirillus minus* este agentul unei spirocheteze a șobolanilor și a șoareciilor și produce la om spirochetoza *morsus muri* sau sodoku.

Majoritatea spirochetozelor se vindecă de la sine după o boală lungă cu recăderi frecvente (febră recurrentă). Atingerile hepatice, meningiene și renale sunt mai grave și uneori mortale.

Tratamentul de elecție este penicilina, foarte activă la începutul perioadelor febrile (de diviziune maximă a spirochetelor). Doza inițială va fi mai mică pentru a evita fenomene de tip Herxheimer. Doza terapeutică este de 1 200 000—2 400 000 u./24 de ore timp de 4—8 zile.

În perioadele afebrile dintre accese, antibioticele sunt mult mai puțin active. În aceste perioade, ar fi de încercat administrarea unei injecții de 1 200 000—2 400 000 de penicilină-depozit, ca benzatinpenicilina (*Moldamin*).

În febrele recurrente de căpușe, rezultatele terapeutice sunt mult mai puțin bune.

În caz de alergie la penicilină se poate recurge la tetracicline sau chiar la neosalvarsan sau arsenoxid, care constituiau tratamentul de elecție, înainte de introducerea penicilinei.

Stafilococii. Stafilococii β-hemolitici coagulazopozitivi, sunt germeni, care pot fi saprofiți, potențial patogeni sau patogeni. Multii indivizi, perfect sănătoși pot fi purtători nazali, amigdalieni sau cutenati de stafilococi. Aceștia se pot imbolnăvi chiar ei sau pot imbolnăvi pe cei din jur, dacă se produce o schimbare în receptivitatea lor sau a altora (plăgi, arsuri, virose, tratamente imunosupresive, corticoterapie etc.). Alteori infecția stafilococică poate îmbrăca cele mai variate aspecte clinice. Cităm în ordine oarecum crescindă a gravității lor: piidermite banale (foliculite, furuncule, hidrosadenite); amigdalite, otite, sinuzite; furuncul antracoid, abcese și flegmoane; metrite și perimetrite; flebite septice; bronhcneumonii și pneumonii cu abcese, empieme, pleurezii purulente; perinefrite și flegmoane perinefretice; osteomielite; stafilococii maligne ale feței; enterite (sindromul toxicoseptic holeriform al enteritelor stafilococice); endocardite, pericardite; meningite; septicemii etc. Tcate acestea pot evolua acut, supraacut sau lent, trenant, insidios, cu reaprinderi repetitive.

Infecțiile stafilococice sunt pricinuite din ce în ce mai frecvent, de stafilococi „de spital“, rezistenți la antibioticele uzuale. Tratamentul acestor infecții este deseori foarte dificil și în aceste ocazii se observă

Antibiotice active

**Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate (oarecum în ordinea preferinței). Niveluri de
în cursul tratamentelor uzuale.**

Germen	Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
				Nivel	NEI
<i>Stafilococ penicilinazo- negativ</i>	Penicilină G	95-100	0,1-5 u./ml	1000 ! 100-10-0,2	10000 ! 1000-2-0,2
	Ampicilină	95-100	0,2-5	40 ! 16-0,05	200 ! 80-0,2
	Eritromicină ¹	50-85	1-2	20 ! 6-1	20 ! 6-0,5
	Pristinamicină	80-90	0,2-1	3 ! 2-0,02	15 ! 10-0,02
<i>Stafilococ penicilinazo- pozitiv⁴</i>	Oxacilină	70-85	0,5-3	20-1	40-0,3
	Meticilină	60-80	1-5	32 ! 1-0,3	32 ! 1-0,06
	Cloxacilină ² și dicloxacilină ²	75-85	0,5	25-3	50-6
	Cefaloridină	60-80	1	60 ! 30-0,4	60 ! 30-0,4
	Eritromicină ¹	50-85	1-4	20 ! 6-1	20 ! 6-0,2
	Acid fusidic ^{1,2}		4	140-10	35-2
	Lincomicina sau mal bine clindamicina ¹	80-90	2	20-1	10-0,5
	Pristinamicina	80-90	1-3	3 ! 2-0,02	3 ! 2-0
	Vancomicina ¹	80-95	4	40 ! 10-1	10 ! 2-0,25
	Rifampicina ³	80-95	0,06	64 ! 32-5	1000 ! 500-80
Kanamicina	60-80	10		30 ! 10-0,5	3 ! 1-0,05
	Novobiocina ³	60-80	3	170 ! 40-10-1	56 ! 13-0,3

¹ În caz de alergie la penicilină sau de neficacitate a celorlalte antibiotice.

² Cuplă peste 90% cu proteinele serice. Experimental, în septicemia stafilococică a malmutel, cloxacilina și dicloxacilina s-au arătat mai puțin active decit oxacilina.

TABELUL XIII

asupra stafilococului

antibiotice (în μ /ml, pentru penicilină, și în mcg/ml , pentru celelalte antibiotice), obținute NEI teoretic (maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
60000 ! 1500-100	15000-1000	30 ! 5-0,1	300 ! 50-1	100 ! 30-0,5-0,02	300 ! 50-0,2
6000-200	30000-40	500 1-0,5	2500 ! 5-0,1	30 ! 10-0,1	150 ! 50-0,02
60-5	60-2,5	300-50	300-25	0,6-0	0,6-0
0	0	0	0	0	0
2500-100	5000-30	20-5	40-10-2	0	0
3000-100	3000-20	38-0,4	38-0,08	2 !-0,02	2 !-0
200-100	400-200	20-5	40-10	?	?
1000 ! 200-100	1000 ! 200-100	20 ! 1-0,4	20 ! 1-0,4	10 ! 2-0,25	10 ! 2-0,25
60-5	60-15-2	300-50	300-12	0,6-0	0,6-0
1-0,3	0,2-0,07	4-1	1-0,2	30 ! 2-0	7 ! 0,5-0
10-1	5-0,5	60-1	30-0,5	1-0	0,5-0
0	0	0	0	0	0
2400-64	600-16	20-0,3	5-0,07	10 ! 5-0	2 ! 1-0
300-10	5000-160	150-25	2500-400	0	0
600-100	60-10	8-0	0,8-0	10 ! 1-0	1 ! 0,1-0
100-2	30-0,6	125-4	40-1,2	0	0

³ Dezvoltă rapid rezistență (contraindicat în monoterapie).

⁴ Sensibilitatea la antibiotice (CMI) trebuie determinată pentru fiecare tulipină în parte. Vede și variabilitatea mare a procentului tulipinilor sensibili în funcție de diferiți autori.



cele mai dese greșeli, uneori inevitabile, alteori însă de-a dreptul condamnabile.

Tratamentul infecțiilor stafilococice cere o bună cunoaștere a patologiei infecțioase, în general, și a stafilocociilor, în special, un examen clinic, paraclinic și de laborator bine condus, executarea unor cercetări speciale de laborator, mai întii pentru determinarea sensibilității la antibiotice a tulpinii microbiene în cauză și apoi pentru instituirea tratamentului și pentru studiul nivelului antimicrobian obținut la bolnavul tratat. Bineînțeles, medicul trebuie să cunoască însușirile farmacologice ale antibioticelor utilizate și să țină seama de ele în prescrierea și conducederea tratamentului.

Antibioticele de obicei active față de stafilococ sunt consimilate în tabelul XIII.

Tratamentul trebuie condus cu discernămînt, deseori prin colaborarea mai multor specialiști, luînd în considerare nu numai momentul de față, ci și viitorul bolnavului și prognosticul îndepărtat. Trebuie neapărat să se ia în considerare aspectul antiepidemic și profilactic al viitoarelor infecții stafilococice, care se pot produce la cei din jur.

Avînd în vedere complexitatea problemei, nu vom putea reda decît cîteva indicații cu totul generale, recomandînd munca în colaborare între internist sau pediatru cu un infecționist sau după caz cu un pneumolog, chirurg de chirurgie pulmonară, radiolog, patologist etc.

Lupta împotriva infecției stafilococice și împotriva răspindirii ei se bazează pe aplicarea consecventă și strictă a regulilor de igienă, de sanitație generală antiepidemică, precum și pe o politică sănătoasă de utilizare rațională a antisepticelor și a antibioticelor (*lupta împotriva abuzului de antibiotice!*).

Lupta împotriva purtătorilor de stafilococi „patogeni“, adică coagulazopozitivi, este dificilă și aleatorie. Măsurile cele mai eficace sunt măsuri pasive: educația sanitată, utilizarea tehnicii aseptice, purtarea corectă a măștii (mască destul de groasă, pusă peste nas, *nu sub nas*, și schimbătură după cel mult 2–3 ore!), eventual schimbarea profilului de muncă. Sterilizarea purtătorilor nazali, prin aplicare locală de antibiotice active de tipul bacitracinei, neomicinei sau cu amestecul acestor substanțe (Nebacetina), a dat rezultate variabile, de cele mai multe ori trecătoare. Persoanele foarte expuse de a se infecta sau de a infecta pe alții (anestezisti, bronhoscopiști etc.) vor purta măști și mănuși. Profilaxia cu antibiotic pe cale generală și antibioticoprofilaxia locală, pe timp îndelungat sunt absolut contraindicate atât pentru pacient, cât și pentru cei din jur, aceștia riscând să fie infectați cu germeni deosebit de rezistenți.

In toate stafilocociile benigne ale tegumentelor, recomandăm izolare focarelor septice prin pansamente lipite cu mastisol și spălarea repetată a tegumentelor sănătoase cu apă și săpun, cu alcool, cu acid salicilic 1%, sau cu dezinfecțante neiritante pe bază de mercur (atenție

la stafilococii rezistenți la dezinfectante mercuriale) sau de alte tipuri, sau cu detergenți bactericizi (Cetavlon, Cetazol, *Bromocet*) sau mai bine hexaclorofen și alte. Rufăria de pat și corp va fi, de asemenea, schimbăță des și eventual îmbibată cu un antiseptic bactericid și apoi uscată (se va supraveghea atent să nu se producă fenomene de iritație sau alergie medicamentoasă de contact). La toți acești bolnavi, mai ales dacă fac parte din sectorul sanitar, se contraindică formal utilizarea de antibiotice și mai ales de „antibiotice de rezervă“ (eritromicină, carbomicină, oleandomicină, spiramicină, stafilomicină, novobiocină, kanamicină, vancomicină, ristocetină etc.), deoarece determină răspândirea prin spittle de stafilococi rezistenți și la aceste antibiotice. Însuși bolnavul, după o stafilococie benignă tratată cu antibiotice, dacă în viitor face o stafilococie gravă (de exemplu, o septicemie), poate nu va mai putea beneficia de un tratament cu antibiotice, tocmai atunci cind ar avea mai mare nevoie de ele. De aceea, în aceste cazuri se va utiliza tot arsenalul terapeutic, cu *excepția antibioticelor!*

În toate stafilococile în care se produc abcese, necroze, sfacelă, colecții purulente, se recurge ori de câte ori este posibil la un tratament chirurgical, față de care nu există „rezistență“. Evacuarea puroiului și a țesuturilor sfacelate și drenarea corectă duc, în mod obișnuit, la vindecare. Se vor evita cu grijă orice presiune, masaj violent și, mai ales, stoarcerea regiunilor inflamate, toate aceste manopere mijlocind mobilitarea microtrombusurilor și diseminarea infecției (vezi și „Abcese“).

În cazul infecțiilor stafilococice severe sau foarte grave se recurge, pe lingă toate celelalte mijloace terapeutice, și la tratamentul cu antibiotice.

Pentru tratamentul enteritei sau al enterocolitei stafilococice și al sindromului toxicoseptic consecutiv, vezi „Colite și enterocolite“.

În alegerea antibioticelor trebuie luate în considerație, în primul rînd, datele epidemiologice privind proveniența probabilă și antecedentele referitoare la contacte anterioare cu antibiotice ale stafilococilor în cauză.

În cazurile foarte grave, însoțite de septicemie sau în infecții localizate în plămin, pleură, peritoneu, meninge etc. trebuie uneori să se instituie un tratament, încă înainte de a avea rezultatul antibiogramei. Urgența tratamentului este determinată atât de viteza extremă, cu care deseori aceste îmbolnăviri pot evoluă, cât și de faptul că stafilococul are tendință să producă rapid necroze și mici tromboflebite, care vor constitui focare periculoase de persistență și de diseminare a infecției. De cele mai multe ori, trebuie să ne situăm în ipoteza cea mai gravă și să decidem începerea tratamentului cu doze mari de penicilină G, asociată cu meticilină (sau oxacilină) și cu kanamicină; în caz de alergie la penicilină, se recurge la alte antibiotice antistafilococice (vezi pag. 150, tab. XIII). Ulterior, vor fi luate în considerare rezultatele antibiogramelor executate cu stafilococul izolat din singele bolnavului, din fo-



rele metastatice sau, cel puțin de la poarta de intrare sigură sau probabilă (furuncul, sinuzită, otită etc.). Dintre toate antibioticele care *in vitro* se arată active, se alege, bineînteles, acel antibiotic care este bactericid și care, în cazul bolnavului nostru, are mai multe șanse să fie cel mai activ.

Stafilococii producători de penicilinază sunt insensibili la penicilina G, penicilina V și la ampicilină, dar sunt sensibili la meticilină, oxacilină și cefalosporine. Cantitățile de penicilinază produse de diferite tulpini de stafilococi nu sunt totdeauna aceleași. Stafilococii slab producători de penicilinază pot fi influențați de cantități maxime de penicilină. Cei care produc cantități masive și din ce în ce mai mari de penicilinază, vor rezista pe rind la meticilină, apoi la meticilină și oxacilină, și în sfîrșit și la meticilină, oxacilină și cefalosporină.

În general, se face un tratament cu un singur antibiotic sau cu două și, numai în cazurile în care nu există încă rezultatele antibiogramelor, se recurge la un amestec de mai multe antibiotice (fiecare din ele în doză terapeutică), cu speranța ca cel puțin unul să fie activ. Dacă printre antibioticele active *in vitro* se găsește și penicilina G, aceasta va fi antibioticul de elecție. Numai dacă penicilina G nu este activă se recurge la un alt antibiotic.

Stafilococii au o mare putere de adaptabilitate, putând apărea relativ repede rezistente la oricare antibiotic utilizat. Pentru a avea mai multe șanse de succes și pentru a întârzi instalarea rezistenței, se recomandă ca în stafilococile foarte grave să se facă un tratament combinat cu două sau mai multe antibiotice probabil active, ca de exemplu, se începe cu penicilină + meticilină (sau oxacilină) sau cu cefaloridină + kanamicină.

Dacă antibiograma arată eficacitatea penicilinelor G, atunci se renunță la meticilină, oxacilină sau cefaloridină și invers. Dacă bolnavul este alergic la penicilină se poate începe tratamentul cu eritromicină, combinată cu încă un antistafilococic ca novobiocina, acidul fusidic, lincomicina (sau clindamicină) sau rifampicină. Fiecare dintre aceste antibiotice, dacă este utilizat singur, expune repede la instalarea de rezistență. Menționăm că amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin), poate fi uneori foarte activ. Vancomicina fiind foarte toxică și de administrare numai în perfuzii intravenoase nu poate constitui decât un tratament cu totul de excepție.

Uneori, suntem nevoiți să recurgem la antibiotice antistafilococice de rezervă ca: fucidina, cefalosporina, pristinamicina, stafilomicina, vancomicina etc. Se va avea în vedere că stafilococul are o mare putere de adaptare față de diversele antibiotice, că o serie de antibiotice sunt toxice (nefrotoxic de pildă) și că tratamentele trebuie prelungite mult timp.

Amintim că atât meticilina cât și novobiocina pot produce febră medicamentoasă și erupții alergice, care pot duce uneori în eroare, medicul.

Pentru conducerea tratamentului, se controlează nivelurile de eficiență inhibitorii (NEI) și nivelurile de eficiență bactericidă (NEB) în singe, în urină și, dacă se poate, și în interiorul focarelor septice (abcese, empieme, spută, lichid cefalorahidian etc.).

Semnalăm faptul că, experimental la maimuțe, în septicemia cu stafilococi producători de betalactamază, s-au obținut rezultatele cele mai bune, în ordine descrescăndă cu : clindamicină și cefaloridină, apoi cu : oxacilină, cloxacilină și dicloxacilină, naftolină, ceea ce este în concordanță cu NEI și NEB. În mod paradoxal, s-au obținut rezultate relativ mai bune cu TAO decât cu eritromycină, dar mai slabe decât cu antibioticile mai sus menționate, deși cifrele de NEI observate ar fi pledat pentru rezultate inverse.

Tratamentele generale și locale au mare însemnatate (vezi și „Infecții urinare“, „Endocardite“, „Meningite“ și „Septicemii“). Tratamentele chirurgicale (incizii, drenaje, aspirații, irigații, ligaturi etc.), dacă sunt bine adaptate la caz, constituie de multe ori actul terapeutic cel mai hotăritor.

Administrarea de corticosteroizi este, în general, contraindicată. Corticosteroizii pot uneori fi utilizați, dar numai cu discernămînt și numai atunci cind bolnavul primește antibiotice active față de stafilococul în cauză, cind infecția este trenantă sau cind trec pe primul plan fenomenele de hiperergie sau se formează cercuri vicioase imunobiologice (poate și cu formarea de autoanticorpi).

În cadrul infecțiilor stafilococice, tratate în mod prelungit cu diverse antibiotice (și mai ales dacă bolnavul primește și corticosteroizi) se pot produce *suprainfecții cu alte tipuri de germenii rezistenți* (bacili gramnegativi, candidate etc.) sau *redezvoltarea unei tuberculoze latente*. Dacă bolnavul devine din nou febril, se vor cerceta toate focarele posibile de infecție, se va întrarupe tratamentul pe 24—48 de ore, pentru a exclude o febră medicamentoasă și pentru a executa o serie de hemoculturi, uroculturi sau alte culturi, repetate de mai multe ori.

Bolnavii care au suferit de stafilococii grave vor fi supravegheați și după terminarea tratamentului cu antibiotice.

Desi majoritatea imbolnăvirilor sunt datorite stafilococului auriu, betahemolitic, coagulazopozitiv, se pot produce septicemii și endocardite grave (și chiar mortale) și cu stafilococ alb, nehemolitic, coagulazonegativ, pe care unii medici de laborator îl etichetează ca „nepatogen“.

Streptococci. Infecțiile streptococice pot îmbrăca multiple aspecte clinice, de la purtătorul amigdalian sănătos, la angine, otite, sinuzite, scarlatină, bronhopneumonii, limfangite, adenite, adenoflegmoane, erizipel, abcese și flegmoane, artrite, nefrite în focar și glomerulonefrite, metrite, endocardite, meningite, septicemii etc. Infecțiile cu streptococ betahemolitic din grupa A (de mai toate tipurile) pot fi urmate de reumatism și cardită reumatismală (vezi și „Reumatismul articular acut“), iar cele din tipurile nefritogene — de glomerulonefrite.



Tratamentul tuturor acestor afecțiuni trebuie făcut de la caz la caz, utilizându-se toate mijloacele terapeutice necesare. În privința substanțelor antimicrobiene, penicilina G constituie antibioticul de selecție în infecțiile cu streptococ betahemolitic din grupa A, penicilina sau ampicilina (cu streptomycină) -- în infecțiile cu streptococ alfahemolitic (*Str. viridans*)

Antibiotice active

Lista cîtorva antibiotice, de obicei indicate (căreacum în ordinea preferinței), obținute în cursul tratamentelor

Germen	Antibiotic	Tulpini sensibile %	CMI mcg/ml	Ser sanguin	
				Nivel	NEI
<i>Streptococ piogen β-hemolitic, grupa A</i> Obținerea unor niveluri de vîrf, bactericide este mai importantă decit menținerea nivelului minim, abia peste CMI	<i>Penicilină G</i>	100	0,06 u./ml	100 ! 10-0,2	1600 ! 160-3
	<i>Ampicilină</i>	100	0,25	40 ! 16-0,05	160 ! 60-0,2
	<i>Cefaloridină</i>	98	0,5	60 ! 30-1-0,4	120 ! 60-2-0,8
	<i>Eritromicină</i>	90-100	0,5-2	20 ! 6-1	40 ! 12-0,5
	<i>Lincomicină</i>	90-100	0,1	20-1	200-10
<i>Streptococ viridans</i> Asocierea unei peniciline cu un oligozaharid este de regulă sinergică și de recomandat	<i>Ampicilină</i>		1	40 !	40 !
	<i>Penicilină G</i>		1-5	100 ! 10-0,2	100 ! 10-0,04
	<i>Eritromicină</i>		0,5-3	20 ! 6-1	40 ! 12-0,3
	<i>Lincomicină</i>		0,5-5	20-1	40-0,2
	<i>Streptomycină</i>		12	60 ! 30-3	5 ! 2-0,2
	<i>Kanamicină</i>		12	30 ! 10-0,5	2,5 ! 0,8-0,04

dans, Str. salivarius). În infecțiile cu streptococ din grupa D (*Str. faecalis* sau enterococ), asocierea de penicilină (mai bine ampicilină, dar nu oxacilină) cu streptomycină (sau kanamicină sau gentamicină) este obligatorie (vezi și „Angine”, „Endocardite” și „Septicemii”). Antibioticele de obicei utile în infecții cu streptococ sunt redate în tabelul XIV.

Şancerul moale. Infecție veneriană datorită unui bacil, *Haemophilus ducreyi*, astăzi dispărută sau pe cale de dispariție, în urma utilizării

TABELUL XIV

asupra streptococilor

Niveluri de antibiotice (în u./ml, pentru penicilină și în meg/ml, pentru celelalte antibiotice), uzuale. NEI teoretic (maxim și minim)

Urină		Bilă		L.C.R.	
Nivel	NEI	Nivel	NEI	Nivel	NEI
1500—100	25000—1600	30 ! 5—0,1	500 ! 80—1,6	30 ! 0,5—0,02	500 ! 8—0,3
6000—200	24000—800	500 ! 1—0,5	2000 ! 4—2	30 ! 10—0,1	120 ! 20—0,4
1000 ! 200—100	2000 ! 400—200	20 ! 1—0,4	40 ! 2—0,8	10 ! 2—0,25	20 ! 4—0,5
60—5	120—2,5	300—50	600—25	0,6—0	1—0
10—1	100—10	60—1	600—10	1—0	10—0
6000—200	6000—200	500 ! 1—0,5	500 ! 1—0,5	30 ! 10—0,1	30 ! 10—0,1
1500—100	1500—20	30 ! 5—0,1	30 ! 5—0,02	30 ! 0,5—0,02	30 ! 0,5—0
60—5	120—1,6	300—50	600—15	0,6—0	1—0
10—1	20—0,2	60—1	120—0,2	1—0	2—0
1000—100	80—8	30 ! 10—1	2 ! 1—0,1	10 ! 1—0	1 ! 0
600—100	50—8	8—0	0,6—0	10 ! 1—0	1 ! 0



locale (și generale) de sulfamide. Agentul patogen este foarte sensibil la sulfamide și tetraciclină.

Soc septic, endotoxic, gramnegativ. În cursul unor infecții cu bacili gramnegativi, foarte deseori după cateterisme sau alte manopere asupra căilor urinare, de obicei favorizat prin deshidratări, șocuri traumaticice, hemoragice sau chirurgicale, mai frecvent la persoanele în vîrstă, se pot instala brusc stări grave de șoc evoluind, deseori, în mod ireversibil către moarte.

Șocul septic debutează brusc, cu *frison*, febră, grețuri, vârsături, diaree, hipotensiune, oligurie (mergind pînă la anurie), extremități reci și cianotice, *hiperpnee*, *agitatie*, *anxietate*, *dezorientare*, *confuzie*, *obnubilare*, prostrăție, ajungînd deseori la colaps ireversibil și la moarte.

Cercetări foarte numeroase, făcute în ultimele decenii, deși nu au reușit să lămurească toate aspectele șocului septic, au realizat progrese considerabile. Astfel, s-au lămurit în bună parte relațiile strinse, care există între structura chimică a învelișului bacterian, antigenele și substanțele pirogene bacteriene. S-a lămurit, în parte, rolul mediatorilor chimici endogeni atât în fenomene de șoc endotoxic, cît și în reacțiile inflamatorii și pirogene. S-au lămurit, în parte, o serie de fenomene, care stau la baza producerii și evoluției progresive a șocului septic.

Fără a putea intra în detalii și în unele particularități întinute uneori, este deosebit de important de reținut următoarele trei fapte : a) deși șocul este declanșat de invazia bacteriană, el se poate desfășura în continuare, chiar dacă se obține (prin acțiunea unor antibiotice) negativarea hemoculturii și chiar sterilizarea infecției ; b) chiar primele manifestări clinice ale șocului și chiar frisonul inițial, sunt de obicei urmarea acțiunii mediatorilor interni, care sunt eliberați sub acțiunea endotoxinelor, care și ele la rîndul lor sunt eliberate nu atât de bacilii VII — cît mai degrabă de bacilii morți sau omorîți. Aceasta explică slaba eficacitate a antibioticelor și chiar a întregii terapii utilizate după declanșarea șocului ; c) la baza fenomenelor de șoc stau, de obicei, scădereea debitului cardiac, creșterea rezistenței periferice, anoxemia tisulară, cu acidoză metabolică și insuficiența circulatorie de întoarcere.

Tratamentul șocului constituie o problemă grea de reanimare și terapie intensivă, care trebuie condus de un reanimator și adaptat de la caz la caz și care nu poate fi standardizat. Vom încerca totuși să enunțăm în mod schematic cîteva situații care se întîlnesc deseori și care se pot succeda sau intrica :

— Infecția cu germeni gramnegativi, dacă este recunoscută, trebuie tratată, în măsura posibilităților (vezi exemplul infecțiilor urinare).

— În cazul infecțiilor de mai sus, dacă se adaugă manopere capabile să declanșeze șocul (în special cateterisme) se va căuta să se facă un tratament de acoperire cu antibiotice active față de germenii în cauză. Această acțiune constituie, de obicei, cea mai eficace profilaxie a șocului.

— La începutul unui șoc septic (frison, hipertermie, hiperpnee, neliniște sau anxietate), tratamentul antimicrobian (poate mai degrabă bacteriostatic decât bactericid) ar putea fi util (părerile însă sunt controverse). Tratamentul constă din umplerea rapidă a patului vascular cu soluții saline și glucozate (nu cu singe, dacă bolnavul nu a pierdut singe), pînă la normalizarea presiunii venoase centrale ($\frac{1}{2}$ litru în 1—2 ore, 3—5 litri în 8 ore și chiar 6—7 litri în 24 de ore!). Aceste simple acțiuni, dacă sunt făcute la timp, sunt deseori suficiente pentru prevenirea evoluției grave a șocului.

— Într-o etapă mai înaintată, o dată cu aducerea presiunii venoase centrale la normal, dacă tensiunea arterială rămîne scăzută și bolnavul este oliguric, se va încerca ameliorarea irigației coronariene și creșterea debitului sistolic, prin oxigenoterapie, tonice cardiace și administrarea de izoproterenol (Isuprel), 2 mg într-o perfuzie de 500 ml, și eventual doze mici intramusculare de efedrină. Vasoconstrictoarele periferice, de tipul adrenalinei, care excită α -receptorii, sunt *contraindicate*, deoarece cresc tensiunea arterială prin creșterea rezistenței periferice, ceea ce accentuează anoxemia tisulară și nu contribuie la reluarea diurezei (bolnavii pot muri în șoc, anurici și cu tensiunea arterială ridicată pînă în faza preagonică).

— Într-o etapă încă mai înaintată se va căuta în plus să se combată staza din capilarele viscerale prin substanțe blocatoare a α -receptorilor, ca : fenoxibenzamina (Dibenzyline), amestecul (în părți egale) de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină (Hydergine), și stimulatoare a β -receptorilor, ca izoproterenolul (Isuprel).

Dacă se produc coagulări intracapilare, cu consum de fibrinogen, se va administra acid ϵ -aminocaproic și heparină.

Urmărirea bolnavului nu trebuie făcută numai prin măsurarea tensiunii arteriale, ci mai ales prin măsurarea presiunii venoase centrale, măsurarea debitului urinar și controlul acidozei metabolice. Șocul septic gramnegativ continuă să fie o afecțiune deseori mortală și tratamentul continuă să fie nesatisfăcător.

Șocul septic grampozitiv. Acest șoc apare mai rar și este mai puțin grav. Bolnavul are o tensiune arterială scăzută prin scădere rezistenței arteriale periferice, diureza este păstrată, extremitățile nu sunt nici reci, nici cianotice. Tratamentul este mai simplu și mai eficace. Perfuzii intravenoase și vasoconstrictoarele periferice sunt indicate în aceste cazuri.

Corticoterapia (intravenoasă) este utilizată deseori în șoc, deși părerile nu sunt unanime asupra eficacității ei. Se consideră că dozele utile ar fi de ordinul a 10—50 mg prednison sau 2 mg dexametazon/kilocorp ! ! ! . Mulți clinicieni nu au observat deosebiri între bolnavii tratați cu sau fără cortizon și se pare că boala evoluează mai grav, dacă șocul septic se produce la bolnavii tratați dinainte cu cortizon în dozele uzuale de 1 mg/kilocorp.



Tetanos. Tetanosul este o boală foarte gravă, care trebuie îngrijită obligatoriu în servicii de strictă specialitate. În ultimele decenii, s-au făcut progrese mari, dar numai cu prețul unor îngrijiri făcute neapărat de un personal deosebit de competent și folosind o aparatură adecvată, care nu există decât în puține centre din lume. S-au făcut însă progrese apreciabile (deși nu spectaculoase) printr-o îngrijire mai corectă a bolnavilor, fără a se recurge nici la traheotomie, nici la relaxare musculară maximă și nici la proteză respiratorie. Terapie antitetanică se bazează pe măsuri atente de îngrijire nespecifică, liniște, hidratare și alimentare corectă, aspirația secrețiilor și utilizarea de sedative și relaxante usoare. Un progres în această direcție o constituie utilizarea unui derivat de benzodiazepin (Valium, Diazepam), în doze de 0,5—5 și chiar 10 mg/kilogram (intravenos, intramuscular sau oral) pe 24 de ore. Pentru un adult, se începe cu 10 mg (2—5 mg, la copil) și se repetă, după nevoie, de 3—5 ori, putându-se ajunge, în cazuri grave, la 300 și chiar 700 mg/24 de ore!

Boala lui i se administreză 100 000—200 000 u. de antitoxină și, eventual, penicilină 1 000 000—2 000 000 u./24 de ore.

Deoarece tetanosul nu lasă imunitate, bolnavul trebuie să fie imunizat activ cu anatoxină tetanică (de preferință, după ce se produce eliminarea antitoxinei din organism).

Profilaxia tetanosului se bazează pe imunizarea activă cu anatoxină tetanică purificată și adsorbită, cîte 2 injecții de 0,5—1 ml, la o lună interval și cîte o injecție de rapel după un an și din 5 în 5 ani sau cu ocazia unei plăgi, eventual tetanigene. Profilaxia pasivă, care conferă imediat o protecție eficace, dar trecătoare, se face de preferință cu *globuline umane antitetanice*, deoarece serumul antitoxic antitetanic de cal predispus la o serie de accidente alergice, care de multe ori nu sunt evitabile.

Tifos exantematic (vezi „Rickettsioze”).

Toxiinfeții alimentare (vezi și „Gastroenterite”, „Colite”, „Enterocolite”, „Salmoneloze”). Toxiinfețiile alimentare, dacă survin sub formă epidemica (mai ales în colectivități) sunt de declarare obligatorie. Ele imbracă, de obicei, aspectul clinic al unei gastrite sau gastroenterite acute benigne autocurabile. Alteori, ele evoluează mai zgomotos și mai grav cu fenomene generale toxice, deshidratare masivă (prin vărsături și diaree), dezechilibru hidroelectrolitic și circulator, mergind uneori pînă la un sindrom holeriform cu colaps, anurie și chiar moarte. Aceste cazuri trebuie spitalizate.

Mai rareori, pot apărea fenomene septice generale (bacteriemie trecătoare sau chiar septicemie), care intovărășesc sau, mai degrabă, urmează tulburărilor digestive.

Cîteodată, fenomenele clinice sunt dominate de o intoxicație histaminică (în special, după consum de pește contaminat cu unele specii de clostridii), alteori apar fenomene nervoase paralitice ale sistemului

parasimpatic (gură uscată, midriază), tulburări de acomodare, paralizii ale nervilor cranieni, periferici și respiratori (intoxicația botulinică). Aceste intoxicații sunt rare la noi în țară.

Agenții patogeni mai des întâlniți sunt: salmonelele, stafilococul și, mai rar, streptococul, shigele, clostridii sau alți germeni.

În primele două forme, tratamentul este simptomatic, de rehidratare și de reechilibrare hidroelectrolitică. Antibioticele sunt contraindicate (vezi și „Colite și enterocolite” și „Salmoneloze”). În formele septice, se va institui, pe lîngă tratamentul simptomatic, și un tratament cu antibiotice (vezi „Febra tifoidă” și „Septicemiile cu germenii gram-negativi”).

În intoxicația histaminică, care de multe ori se vindecă de la sine, se pot administra antihistaminice. În botulism, pe lîngă tratamentul simptomatic se administreză și ser antitoxic polivalent, apoi monovalent de tip, oxigenoterapie, eventual respirație asistată sau chiar proteză respiratorie. Antibioticele sunt de obicei inutile.

Toxoplasmoza (agent cauzal un protozoar: *Toxoplasma*). Parazitoză relativ răspândită la animale (și la om). De obicei, adultul dezvoltă o infecție cronică, inaparentă. Femeia însărcinată, care contractă o toxoplasmoză la începutul sarcinii, poate infecta fătul, care face o boală gravă, uneori mortală cu encefalopatie, microftalmie și diferite alte tulburări grave. La adult, se pot întîlni infecții subacute, cu simptomatologie asemănătoare unei mononucleoze infecțioase, unei meningite limfocitare sau unei atingeri seroase sau miocardice. Diagnosticul de infecție este uneori relativ ușor, prin reacții serologice și, cîteodată, prin punerea în evidență a agentului patogen.

Diagnosticul de boală este însă de obicei dificil, deoarece, pe de o parte, simptomatologia este de cele mai multe ori necaracteristică, iar, pe de altă parte, este dificil să se poată afirma relația dintre alergia la toxoplasmoză și fenomenele patologice întâlnite la bolnav.

Tratamentul este dificil și de o eficacitate uneori îndoiealnică. Se recomandă 2—3 (chiar 10!!) cure, la intervale de o lună — 6 săptămîni cu pirimetamină (Daraprim), cîte 2 tablete a 25 mg sau chiar mai mult pe 24 de ore, timp de 14 zile, asociată cu o sulfamidă, și anume sulfadiazină 8—6 g/24 de ore sau sulfametin 1,5—1—0,5 g/24 de ore, în primele 3 zile, apoi 0,5/24 de ore, timp de 14 zile. Tratamentul cu amestecul sulfametoaxazol + trimetoprim (Septrin, Bactrim) pare activ, dar este încă în studiu.

La femeile însărcinate, se recomandă o cură de spiramicină (Rovamycin), timp de 6 săptămîni. Curele vor fi repetate de preferință pînă la negativarea reacțiilor serologice.

Trahom. Afecțiune conjunctivală, actualmente rară la noi în țară, care trebuie tratată de specialiști. Antibioticele mai des utilizate în trahom sunt: tetraciclinele, sulfamidele și penicilina.

Trihomoniază (agent cauzal un protozoar, *Trichomonas vaginalis*). Este o infecție genitală răspândită, supărătoare sau chiar serioasă la femei (vaginite, uretrite, cistite, metrite); de obicei, este subclinică la bărbat (uretrite și prostatite). Tratamentul este local și general, aplicat concomitent la parteneri. Tratamentul general de elecție se face cu metronidazol (Flagyl, Metronidazol), pe cale orală, în doză de 500—750 mg (chiar 1 g/24 de ore), timp de 15—20 de zile. El poate fi repetat, la nevoie, după o pauză de 10—15 zile. La femei, tratamentul efectuat pe cale orală, este completat cu un tratament local (un comprimat vaginal de 0,5 g, în fiecare seară). În tratamentul local se mai pot utiliza derivați de nitrofură: furazolidona, care are o acțiune antibacteriană și anti-trihomoniazică, dar poate produce fenomene de alergie locală.

La femeile însărcinate, care suferă de infecții vaginale cu trihomonas, se face obligatoriu un tratament cu metronidazol în ultimele (sau ultima) luni de sarcină, deoarece sunt expuse la infecții puerperale cu germeni diversi.

Tromboembolii (vezi „Embolii”).

Tuberculoza. Tuberculoza, o boală încă răspândită, este de declarare obligatorie. Tuberculoza este pricinuită de bacilul tuberculos (*Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*, mai rar var. *bovis* și exceptional *M. avium*). Problema infecțiilor cu bacili acidorezistenți atipici și „nenumărați” constituie actualmente o problemă mult studiată, deoarece acești bacili cresc relativ ușor pe medii de cultură, sunt deseori nepatogeni pentru cobai, dar produc la om o boală, care nu se deosebește clinic, radiologic, evolutiv și în privința gravitatii de tuberculoza clasica. Frevența acestor boli cu bacili atipici pare să fie în creștere, tinzind să ia locul tuberculozei, acolo unde aceasta din urmă a scăzut mult. Rezistența bacililor acidorezistenți atipici la tuberculostatice este neprevizibilă și deseori foarte marcată.

Tuberculoza, în toate formele ei, pulmonare și extrapulmonare, trebuie tratată de specialiști. În funcție de diferitele forme și etape evolutive, tratamentul tuberculozei are numeroase particularități. Tratamentul trebuie întotdeauna adaptat la bolnavul în cauză, ținându-se seama atât de forma de boală, cât și de sensibilitatea actuală a bacililor tuberculoși față de diferitele tuberculostatice, ca și de starea de alergie a bolnavului față de infecția tuberculoasă. Neputind intra în detaliile tratamentelor antituberculoase, nu vom face decit să indicăm, în mod cu totul sumar, schematic și rezumativ, cîteva principii generale.

Ameliorarea condițiilor social-economice, lupta împotriva promiscuității, a mizeriei și a subnutriției, vaccinarea BCG și, în sfîrșit, utilizarea judeicioasă a medicației antituberculoase au ameliorat în largă măsură morbiditatea și gravitatea tuberculozei. Vaccinarea BCG, depistarea precoce, izolarea bolnavilor contagioși, repausul, eventual internarea bolnavilor în spital și, la nevoie, tratamentul chirurgical își păstrează și acum indicațiile lor. Utilizarea exclusivă a medicației antitubercu-

loase, chiar și aceleia foarte active de care dispunem astăzi, ne expune, contrar părerilor pripite și prea entuziaste din trecutul apropiat, la unele eșecuri și consecințe tardive regretabile:

În tratamentul antituberculos actual, trebuie să se aprecieze și să se țină seama de următoarele considerente:

a) Este posibil să existe o rezistență primară (aprox. 5—15% din cazurile recente sănt pricinuite de micobacterii rezistente la cel puțin unul din tuberculostaticele majore), ceea ce justifică o dublă țregulă de conduită: necesitatea de a se efectua întotdeauna culturi și o antibioticogramă, pentru o eventuală reconsiderare a tratamentului după aproximativ 3 luni; necesitatea de a se recurge, de la început, la un tratament combinat cu mai multe tuberculostaticice.

b) Proporția mutantelor rezistente determină pericolul instalării rezistenței secundare a micobacteriilor. De exemplu, o populație micobacteriană poate avea o proporție de mutante rezistente la izoniazid (HIN) de 10^{-5} , la acidul paraaminosalicilic (PAS) de 10^{-6} ; față de combinația acestora însă proporția de mutante rezistente va fi de 10^{-11} .

c) Mărimea masei micobacteriene existente la bolnav. Leziunile congestive și infiltrative precoce sunt relativ sărace în bacili tuberculoși, în timp ce masele cazeoase (mai ales dacă sunt numeroase), și în special cavernele (mai ales pluricavitare), sunt extrem de bogate în germenii. Acestea determină numărul absolut al micobacteriilor în totalitate și consecutiv numărul absolut al mutantelor rezistente. Numărul absolut al mutantelor rezistente determină viteza de instalare a rezistenței secundare.

d) Numărul, dimensiunea și particularitățile anatomopatologice ale țesuturilor infectate. Leziunile congestive, neaerate, sunt cele mai ușor de influențat, leziunile cazeoase sunt mai puțin influențabile, iar cele cavitare încă și mai puțin.

Monoterapia (cu un singur tuberculostatic) este cu totul contraindicată din cauza rezistenței, care se instalează relativ repede.

În cazul tuberculozei incipiente, cu leziuni congestive și neaerate, tratamentul trebuie să cuprindă obligatoriu 3 tuberculostaticice; în cazul tuberculozei excavate (populație bacteriană mare, cu un număr absolut ridicat de mutante rezistente) tratamentul trebuie să cuprindă 4 și chiar 5 tuberculostaticice. Tuberculostaticicele trebuie să fie active față de tulipina micobacteriană în cauză (dacă, de exemplu, tulipina este rezistentă față de unul sau chiar două tuberculostaticice, înseamnă că tripla noastră terapie este de fapt o terapie cu două sau chiar cu un singur tuberculostatic!).

Se consideră rezistentă la o substanță antituberculoasă, o tulipină micobacteriană care crește pe mediul Löwenstein cu un adăos de antibiotic, care depășește un anumit prag de rezistență (*nivel critic de rezistență*). Dacă proporția de colonii rezistente (care depășesc nivelul



critic de rezistență) dintr-o populație bacteriană depășește un anumit procent critic, tulpina trebuie considerată ca rezistentă sau că va deveni repede rezistentă. Nivelurile critice și procentele critice de rezistență, pentru fiecare tuberculostatic în parte, au fost determinate în mod empiric.

Redăm în capitolul 4.1.12. principalele caractere ale substanțelor antituberculoase mai des utilizate.

Fiecare tuberculostatic, în parte, trebuie administrat în doză eficace.

Tratamentul cuprinde, de regulă, o substanță bactericidă, ca hidraziua acidului izonicotinic (*Izoniazid*) sau rifampicină sau, încă mai bine, asocierea acestora două. De asemenea, asocierea tuberculostaticelor etambutol cu etionamidă (*Nizotin*) pare să realizeze un efect sinergic bactericid.

Asocierea clasică, mai des utilizată, este de H.I.N. + streptomycină + PAS sau mult mai bine H.I.N. + rifampicină + (eventual) PAS sau etambutol, care la ora actuală pare asocierea optimă, de electricie. În funcție de antecedentele terapeutice ale bolnavului sau de alte considerații de ordin clinic sau epidemiologic, se poate recurge la o serie de alte asocieri: etionamid, etambutol etc. (preparatul *Fintozid* ar putea fi inclus, deoarece nu dă decit o falsă impresie de superioritate față de H.I.N.).

Pentru stabilirea dozei terapeutice, pentru fiecare medicament în parte, ne vom referi la tabelele XLIV și XLV din capitolul 4.1.12, dar pentru unele tuberculostatice, ca PAS și mai ales H.I.N., trebuie ținut seama și de procentul propriu de acetilare-inactivare la fiecare bolnav în parte, ceea ce justifică în unele cazuri mărirea dozei cu 25—50%.

Cările de administrare. Calea orală este cea mai des utilizată pentru toate tuberculostaticele, cu excepția oligozaharidelor (de ex., streptomicina), a căror resorbție digestivă este mult prea mică. Calea intramusculară trebuie utilizată pentru streptomycină și rareori pentru H.I.N.; calea intravenoasă este utilizată pentru PAS și, eventual pentru etionamidă. Calea rectală, în caz de intoleranță digestivă, este utilizată pentru etionamidă. Calea endobronșică, prin tub Métras, nu este de recomandat, deoarece poate favoriza înсămîntări secundare în alte teritorii pulmonare omo- sau contralaterale.

Ritmul de administrare pentru toate tuberculostaticele, este zilnic, fiind administrate deodată, dimineață, pentru a realiza un nivel cit mai înalt și simultan cu toate substanțele. Tratamentele alternative realizează pe rînd niveluri finale cu cîte un singur tuberculostatic și, din această cauză, pot favoriza instalarea rezistenței. Tratamentele cu ritm de administrare discontinuu (de 2 ori pe săptămînă) au fost reluate în studiu, cu grijă de a se administra în același timp deodată toate tuberculostaticele.

Durata tratamentului este de minimum 18—24 de luni. Statistici numeroase făcute în diferite țări au arătat că tratamentele mai scurte se soldează cu recăderi cu atit mai numeroase cu cît durata tratamentului a fost mai redusă. Utilizarea simultan a două medicamente bactericide, ca H.I.N. și rifampicină, poate realiza o sterilizare relativ rapidă („primară”), ceea ce pare să îndreptăreasă scurtarea duratei de tratament la 6 luni, față de tratamentul obișnuit de 18 luni, necesare pentru obținerea secundară a unei sterilizări, atunci cînd se utilizează H.I.N. asociat cu alte tuberculostatice (nebactericide).

Antibioticele de rezervă sau de excepție, care nu pot da decit rezultate parțiale sau trecătoare, vor fi folosite numai cînd celelalte tuberculostatice majore sunt inoperante sau periculoase (de exemplu, alergii grave netratabile) și pentru a pregăti bolnavul pentru un tratament chirurgical.

Tratamentele chirurgicale se practică întotdeauna în perioada de bacteriostază. Pregătirea preoperatorie cu acoperire de antibiotice de rezervă sau de excepție trebuie făcută pe timp scurt, eventual numai 15—20 de zile, ceea ce realizează o bacteriostază suficientă, fără însă a permite selecționarea mutantelor rezistente.

Profilaxia tuberculozei și a redeșteptării tuberculozelor latente poate fi realizată, în parte, și cu tuberculostatice și în special cu H.I.N. Regulile acestei profilaxii, mai ales pentru utilizarea sistematică în masă, trebuie bine chibzuite, iar aplicarea ei trebuie bine supravegheată, pentru a nu mijlochi (cum s-a întimplat adeseori) înmulțirea cauzilor de tuberculoză cu tulpini rezistente.

Tularemia. *Pasteurella tularensis* este agentul patogen al acestei infecții, răspîndită la rozătoarele sălbaticice (iepuri, şobolani de cîmp etc.), care se poate transmite la om prin numeroase căi (contact direct, cale digestivă, aerogenă, prin vector). La om, boala este de declarare obligatorie. Ea imbracă numeroase forme: cutanată-ganglionară, conjunctivală-ganglionară, digestivă-pseudotifică, pulmonară, septicemică etc. Tratamentul se bazează pe antibiotice: streptomycină 2 g/24 de ore, în primele 5—7 zile, apoi cite 1 g/24 de ore, încă 5—10 zile. Tratamentul cu tetraciclina pare mai puțin activ. Se poate face un tratament alternant cu streptomycină, apoi cu tetraciclina.

După încretarea tratamentului cu antibiotice, se pot produce recăderi care necesită reluarea tratamentului. În cazul adenopatiilor supurante, se recurge deseori la puncții și, eventual, la incizii și drenaj chirurgical.

Vaccinarea profilactică este eficace. În cazul infecțiilor de laborator se poate face o profilaxie cu streptomycină.

Tusea convulsivă. *Haemophilus pertussis* (mult mai rar *H. parapertussis*) este agentul cauzal al acestei infecții, foarte contagioasă și frecventă la copii, mult mai rară (și des atipică) la adult. Tratamentul este simptomatic și trebuie adaptat de la caz la caz. Pe lîngă calmarea



acceselor de tuse convulsivă, o problemă importantă o constituie alimentarea copiilor și tratamentul, de la caz la caz, al multiplelor complicații, care se pot produce. Antibioticele sunt utile — sau chiar indispensabile — în faza catarală și la începutul perioadei de tuse spastică, contribuind la sterilizarea mai rapidă a bolnavilor (scade perioada de contagiositate) și la scurtarea bolii.

În fazele mai înaintate, antibioticele de obicei nu mai au influență asupra tusei, dar sunt utile și deseori indispensabile în tratamentul infecțiilor supraadăugate.

În infecția cu *H. pertussis* și *H. parapertussis*, tetraciclinele, cloramfenicolul și macrolidele (eritromicina, spiramicina) sunt de obicei, active. În infecțiile secundare se recurge la antibiotice active asupra germenilor în cauză (coci grampozitivi sau bacili gramnegativi). Asocierea de penicilină + streptomycină este deseori utilizată, dar există pericolul de a forma o eventuală redezvoltare tuberculoasă, care este uneori favorizată de tusea convulsivă.

Vaccina. Vaccina necomplicată nu necesită un tratament antiinfecțios. În vaccina generalizată se poate încerca tratamentul cu gammaglobuline specifice și metisazonă. În vaccina corneană se poate face un tratament local (ca și în herpesul cornean), cu idoxuridină denumită pe scurt I.D.U., având formula 5 iod-2-dezoxiuridina (Kerecid), soluție 0,1%, 1—2 picături în ochi, la 1—2 ore interval timp de 2—3 zile (tratamente mai prelungite împiedică vindecarea ulcerățiilor).

Varicela și zona. Tratamentul este simptomatic. Nu beneficiază de antibioticoterapie sau chimioterapie. Corticoterapia este, de regulă, formal contraindicată.

Variola. Viroză foarte contagioasă este gravă sau foarte gravă, la persoanele nevaccinate sau vaccinate cu peste 15—20 de ani în urmă. Boala este de declarare și izolare obligatorie. Tratamentul bolii declarate este simptomatic. Imunoglobulinele specifice și izatintiosemicarbonica, denumită și metisazona (Marboran), în doze de 6 g/24 de ore, la adult, și 2—4 g la copil, divizat în 2—3 prize la mese, ar avea poate un oarecare rol terapeutic în primele zile de boală. În cazul infecțiilor supraadăugate, se pot administra antibiotice, în funcție de germenii în cauză.

Profilaxia variolei se face prin vaccinare, care asigură o protecție eficace (dar nu absolută, de 100%), începînd de la 8—10 zile de la vaccinare și timp de 3—4 ani după vaccinare, cu condiția ca vaccinul „să fi prins“.

Metisazona, în cură scurtă de 4 zile, instituită curînd după contactul infectant (doza: 3—6 g/24 de ore, divizată în 3 prize la mese), asigură o protecție eficace pe timpul chimiprofilaxiei.

Bibliografie selectivă*

(Etapa informativă din literatură)

Lucrări de ansamblu

1. Bilibin, A. F. — Himioterapia infektiōnīh boleznei, Medghiz, Moscova, 1958.
2. Bruckner S. și colab. — Reanimarea și terapia intensivă în boli infecțioase. Ed. Medicală, București, 1966.
3. De Courcy și colab. — Prevention of antibiotic Resistance in vitro in Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli and Pr. Aeruginosa by Coumadin, The J. of Inf. Dis., 1971, 123, 11.
4. Dubos R. J. — Bacterial and Mycotic Infections of Man, ed. a 30-a, Ed. Lippincott, Philadelphia, 1962.
5. Finland, M. și colab. — Occurance of Serious Bacterial Infections since Introduction of Antibacterial Agents, J. Amer. med. Ass., 1959, 170, 2158.
6. Garrod, L. P. și O'Grady, F. — Antibiotic and Chemotherapy, ed. a III-a, E. & S. Livingston, Edinburgh-Londra, 1971.
7. Gavrilă, I. și colab. — Modificările patologiei infecțioase intestinale la copil. Pediatria (Buc.), 1971, XX, 231.
8. Hunter, G. și colab. — A Manual of Tropical Medicine, W. B. Saunders, Philadelphia, 1966.
9. Krech, U. — L'importance de mycoplasma en médecine, Schweiz. med. Wschr., 1965, 95, 1635.
10. Maegraith, B. — Imported diseases in Europa where have you been? when were you there?, Giba-Geigy, Ltd. Basel, 1971.
11. Naumann, P. — Zur Behandlung bakterielles Infektion mit Kombinationspräparaten von Streptomycin bzw. Dihidro S. M. und Penicillin, Dtsch. med. Wschr., 1966, 91, 1152.
12. Price, D. J. E., Sleigh, J. D. — Control of Infection due to Klebsiella aerogenes in a Neurosurgical unit by withdrawal of all Antibiotics, Lancet, 1970, II, 1213.
13. Tolhurst, J., Buckle, G., Williams, S. W. — Chemotherapy with Antibiotics and allied drugs, Special report Series Nr. 6, Cambera, 1963.
14. Top, Fr. — Communicable and infections diseases, Ed. C. V. Hosby, St. Louis, 1964.
15. Voiculescu, M. — Boli infecțioase, ed. a II-a, Ed. Medicală, București, 1971.
16. Walter, A. M., Heilmeyer, L., Otten, H., Plempel, M. — Antibiotika-Fibel, ed. a III-a, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1969.
17. Westphal, O. — Was ist endotoxin? Al V-lea Congres internațional de boli infecțioase, A 11/1 — Viena, 1970.
18. Williams, R. E. O. și Shooter, R. A. — Infection in Hospitals Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1962.
19. * * * — Congres international de Chimioterapie, Neapoli, 1961 ; Stuttgart, 1964 ; Viena, 1967 ; Praga, 1971.
20. * * * — Congres internațional de boli infecțioase, București, 1962 ; München, 1966 ; Viena, 1970.
21. * * * — Congres național (cu participare internațională) de antibiotice, Praga, 1964.
22. * * * — U.N.E.S.C.O. & W.H.O. — Infection in hospitals, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1963.

* Vezi și nota de subsol de la pag. 28.

Lucrări de chirurgie și specialități chirurgicale

1. Alessandrescu, D. și colab. — Complicațiile avortului incomplet, Primul Congres național de obstetrică-ginecologie, București, 1969, pag. 68.
2. Andreoiu, C., Bădulescu, T., Andreoiu, C. C. — Din neajunsurile drenajului în chirurgia abdominală, Chirurgia (Buc.), 1971, XX, 229.
3. Artz, C. și Hardy, J. — Complicațiile în chirurgie și tratamentul lor, ed. a II-a (traducere), Ed. medicală, București, 1969.
4. Bell, S. M. — Oral penicillins in the treatment of chronic Staphylococcal osteomyelitis, Lancet, 1968, II, 295.
5. Căprioară, D. și colab. — Contribuții la tratamentul complicațiilor septice ale avortului, Primul Congres național de obstetrică-ginecologie, București, 1969, pag. 161.
6. Caron, G. A., Sarkay, J. — Cervico-facial actinomycosis, Brit. J. Derm., 1964, 76, 421.
7. Ciortoloman, H. și colab. — Tratamentul peritonitei, complicație majoră post-partum, Primul Congres național de obstetrică-ginecologie, București, 1969, pag. 172.
8. Clawson, D. K., Dunn, A. W. — Management of Common Bacteria Infections of Bones and Joints, J. Bone Jt. Surg., 1967, 49 (A), 164.
9. Colwill, M. R., Mandsley, R. H. — The management of gas gangrene with hyperbaric Oxygen Therapy, J. Bone Jt. Surg., 1968, 50 (B), 732.
10. Corso, J. A., Agostinelli, R., Brandriss, M. W. — Maintenance of venous polyethylen Catheter to Reduce Risk Infection, J. Amer. med. Ass., 1969, 210, 2075.
11. Craven, J. L., Pugsley, D. J., Blowers, R. — Trimethoprim-Sulphanethoxazole in acute osteomyelitis due to Penicillin-resistant Staphylococci, Brit. med. J., 1970, 3, 201.
12. Feingold, M. J. O. și colab. — Acute otitis media in children, Am. J. Dis. Child., 1966, 111, 361.
13. Freil, J. H. și colab. — Intensiv Treatment of obstetric Sepsis, Amer. J. Obstet. Gynec., 1969, 104, 651.
14. Furginele, F. P. și colab. — Pseudomonas infections of the Rabbit cornea, Amer. J. Ophthalm., 1965, 60, 818.
15. Furginele, F. P. — Penetration of Gentamicin intra the Aqueous humor of human eyes, Amer. J. Ophthalm., 1970, 69, 481.
16. Gillespie, W. A. — Prevention of urinary infection in Gynecology, VI-ème Congres Intern. de Pathol. Clinique, Roma, 1966.
17. Goslings, W. R. O. — Tratamentul șocului endotoxic, Al V-lea Congres de boli infecțioase, Viena A 11/11, 1970.
18. Green, W. R. și colab. — Ocular penetration of Amphotericine B, Arch. Ophthalm. (Chicago), 1965, 73, 769.
19. Hardaway, T. și colab. — Intensiv Study and Treatment of Shock in Man, J. Amer. med. Ass., 1967, 199, 779.
20. Howard, F., Du Val, M. D. — Complication of Surgical Wounds, Amer. Surg., 1960, 26, 781.
21. Ivancenco, O., Popa N. — Tratamentul chirurgical al stafilocociei pleuro-pulmonare la sugar și copilul mic, Chirurgia (Buc.), 1970, XIX, 721.
22. Kirschner, M., Nordmann — Die Chirurgie, vol. I, Ed. Urban und Schwannenberg, Berlin—Viena, 1940.
23. Kolker, A. E. și colab. — Prophylactic antibiotics and postoperative Endophthalmitis, Amer. J. Ophthalm., 1967, 63, 434.
24. Laurance, G. — L'infection postopératoire en chirurgie aseptique, Rev. Prat. (Paris), 1965, 13, 1741.

25. Le Brigand, H. — Traitement chirurgical des supurations pulmonaires de l'adulte. *Rev. du Pract.*, 1970, **20**, 2 397.
26. Magarey, C. J., Chant, A. D. B., Rickford, C. R., Magarey, J. R. — Peritoneal drainage and Systemic Antibiotics after Appendectomy, *Lancet*, 1971, **II**, 179.
27. Moncrief, J. A. și colab. — Topical therapy of the burn wound: Present status. *Clin. Pharm. Therap.*, 1969, **10**, 439.
28. Norden, C. W., Kass, E. H. — Bacteriuria of Pregnancy (A critical appraisal), *Ann. Rev. Med.*, 1968, **19**, 431.
29. Parker, R. T., Jones, C. P. — Anaerobic pleural infection and development in hyperbaric oxygen therapy, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1966, **96**, 645.
30. Proca, E., Neagoe, M. — Valoarea suprimerii focarului septic uterin în tratamentul insuficienței renale acute post abortum, *Obst. Ginec. (Buc.)*, 1961, **8**, 333.
31. Rubenstein, M. M. și colab. — The treatment of acute otitis media in children, *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, **109**, 308.
32. Schwartz, Fr. și colab. — Prevention of Infection during peritoneal dialysis, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, **199**, 79.
33. Silverstein, H., Bernstein, J. M., Lerner, P. I. — Antibiotic concentration in Middle ear effusion, *Pediatrics*, 1966, **38**, 33.
34. Still, R. M., Adamson, H. S. — Prophylactic Ampicillin in the control of intrauterine infections, *J. Obstet. Gynec. Brit. Crolth.*, 1967, **74**, 412.
35. Stille, W. și colab. — Shunt Sepsis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, **11**, 467.
36. Streja, E. și colab. — Aspecte ale problemei pielonefritei latente la gravide, *Obst. Ginec. (Buc.)*, 1966, **14**, 151.
37. Taylor, G. W. — Preventive use of Antibiotics in Surgery, *Brit. med. Bull.*, 1960, **16**, 51.
38. Țurai, I. și colab. — Dializa peritoneală în tratamentul peritonitelor acute grave, *Chirurgia (Buc.)*, 1970, XIX, p. 513.
39. Wise, J. R. și colab. — Urgent aortic valve replacement for acute aortic regurgitation due to infective Endocarditis, *Lancet*, 1971, **II**, 115.
40. * * * — Changed Character of osteomyelitis, *Brit. med. J.*, 1967, **3**, 255.

Lucrări de medicină internă

Endocardite, septicemii

1. Austrian, R., Gold, L. — Pneumococcal Bacteremia with Special Reference to Bacteremia. Pneumococcal Pneumonia, *Ann. intern. Med.*, 1964, **60**, 759.
2. Balș, M. și colab. — Atitudinea de diagnostic și terapie în septicemii. *Med. interna (Buc.)*, 1969, **21**, 669.
3. Bastin, R., Vildé, J. C., Frottier, J. — Traitement des endocardites infectieuses, *Rev. du Prat.*, 1970, **20**, 3 153.
4. Dauer, C. C. — Septicemia in USA (Publ. Health. Rep. — Washington), 1959, **74**, 354.
5. De Ycoz, M. M. și colab. — Therapy of Bacterial Endocarditis in Penicillin-Hypersensitive Patients, *Arch. Intern. med.*, 1967, **120**, 361.
6. Dorner, A. E. — The Treatment of bacterial endocarditis, *Brit. med. Bull.*, 1960, **16**, 61.



7. Friedberg, C. K. și colab. — Vancomycin Therapy for Enterococcal and Streptococcus viridans Endocarditis, *Arch. Intern. Med.*, 1968, 122, 134.
8. Gavrilă, I. și colab. — Problema infecțiilor stafilococice, *Microbiologia* (Buc.), 1961, 1, 1.
9. Green, G. R. și colab. — Treatment of Bacterial Endocarditis in Patients with Penicillin Hypersensitivity, *Ann. Intern. Med.*, 1967, 67, 235.
10. Jawetz, E., Sonne, M. — Penicillin-Streptomycin Treatment of Enterococcal Endocarditis: A reevaluation, *New Engl. J. Med.*, 1966, 274, 410.
11. Josan, R. și colab. — Caracterele actuale ale septicemiiilor cu stafilococi, *Microbiologia* (Buc.), 1971, XVI, 121.
12. Khan, M. Y., Hall, W. H. — Staphylococcal Enterocolitis-Treatment with oral Vancomycin, *Ann. Intern. med.*, 1966, 65, 1.
13. Kristinsson A., Bentall H. H. — Medical and surgical Treatment of Q-Fever endocarditis, *Lancet*, 1967, II, 693.
14. Mihail A. și colab. — Observații asupra endocarditelor cu stafilococ alb coagulazo-negativ, *Med. internă* (Buc.), 1970, 929.
15. Palade C., Bușulenga-Nicolau C., Mihăilescu T. — Aspecte ale infecției cu piocianic la nou-născut și prematur, *Obst. Ginec.* (Buc.), 1970, XVIII, 15.
16. Prișeu R. și colab. — Septicemile la prematuri, *Pediatria* (Buc.), 1971, XX, 193.
17. Saslaw S., Carlisle H., Marietti M. — Therapy of Staphylococcal Infections in Monkey, *Applied. Microb.*, 1969, 18, 1077.
18. Vacek V., Hejzlar M., Pavlansky R. — A summary of two Years. Experience of high Dosages of Lincomycine in the Treatment of severe Infections. Al V-lea Congres internațional de boli infecțioase, Viena, A 11/2, 19, p. 81, 1970.
19. Voiculescu M. și colab. — Aspecte actuale în etiopatogenia și tratamentul endocarditelor bacteriene (studiu pe 50 cazuri), *Med. internă* (Buc.), 1971, XXIII, 803.
20. Zamfirescu I., Dediu St., Istodor N., Cămuescu V., Panaitescu S. — Indicațiile cortizonului în tratamentul septicemiiilor stafilococice, *Med. internă* (Buc.), 1968, 12, 1497.
21. * * * — Symposium at the Royal College of Physicians (1969). „Bacterial Endocarditis“, published by Beecham Research Laboratoires.

Infecții digestive

1. Aserkoff B., Bennett J. V. — Effect of Antibiotic therapy in acute Salmonellosis on the fecal excretion of Salmonellae, *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 636.
2. Balș M. și colab. — Infuzența tratamentului precoce antimicrobian asupra stării de purtător de b. tific, *Rev. Igienă* (Buc.), 1955, 3, 35.
3. Balș M., Voiculescu M., Daneu I., Valeriu A. — Consideraționi asupra tratamentului cu antibiotice în toxinfecțiile alimentare, *Med. internă* (Buc.), 1968, 6, 621.
4. Balș M., și colab. — Tratamentul antimicrobian al infecțiilor digestive la adult, *Viața med.* (Buc.), 1969, 16, 661.
5. Balș M. — Persistance bactérienne chez les porteurs de bacilles typhiques, Al IV-lea Congres internațional de boli infecțioase, München, 1966, p. 363.
6. Braun H. O. — Moderne Therapie der Säuglingsenteritis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, 34, 1596.
7. Carpenter C. și colab. — Clinical evaluation of fluid requir in Asiatic Cholerae, *Lancet*, 1965, I, 726.

8. Cash R. A. și colab. — Rapid correction of Acidosis and dehydration of Cholera with oral electrolyte and glucose solution, *Lancet*, 1970, II, 549.
9. Chandhuri R. — Furazolidone in the Treatment of Cholera, *Lancet*, 1968, I, 332.
10. Davie J., Farrant W. N., Utley A. — Antibiotic resistance of *Shigella Sonnei*, *Lancet*, 1970, I, 1157.
11. Dixon J. — The effect of Antibiotic Treatment of the duration of *S. Typhi* murium by children, *Brit. med. J.*, 1965, 2, 1343.
12. Greenough W. și colab. — Tetracycline in the Treatment of Cholera, *Lancet*, 1964, I, 355.
13. Kamat S. A. — Evaluation of therapeutic efficacy of Trimethoprim-Sulpha methoxazole and Chloramphenicol in enteric fever, *Brit. med. J.*, 1970, 3, 320.
14. McDonald W. B., Friday E., McEachern M. — Tratamentul salmonelozelor, studiu comparativ, *Arch. Dis. Child.*, 1954, 29, 238.
15. Mortimer P. R., Mackil D. B., Haynes S. — Ampicillin Level in Human bile in the presence of biliary tract Diseases, *Brit. med. J.*, 1969, 3, 88.
16. O'Hanlon — Negram for gram negativ urinary tract and gastrointestinal infections in children. A survey of clinical report published in the years 1964—1968, Wintrop Surrey (England), 1968.
17. Rosenstein B. J. — Tratamentul salmonelozelor, studiu comparativ, *J. Pediatr.*, 1967, 70, 1.
18. Szanton V. L. — Tratamentul salmonelozelor, studiu comparativ, *Pediatrics Springfield*, 1957, 20, 794.
19. Tofan N., Căruntu F. — Tratamentul actual în toxinfecțiile alimentare, *Med. interna*, (Buc.), 1957, 4, 562.
20. Tuckman E. și colab. — Acute gastrointestinal illness in general Practice, *Brit. med. J.*, 1962, I, 135.
21. Uwaideh M. și colab. — The Treatment of Typhoid Fever with Ampicillin, *Lancet*, 1964, I, 1242.
22. Voiculescu M. și colab. — Antibiotice și chimioterapice în tratamentul dizenteriei la adult, *Med. interna* (Buc.), 1957, 4, 525.
23. Watten R. H., Gutman R. A., Fresh J. W. — Comparison of Acetat, Lactate and bicarbonate in Treatment the Acidosis of Cholera, *Lancet*, 1969, II, 512.
24. Woodward T. E., Smadel J. E. — Management of Typhoid Fever and its complications, *Ann. intern. Med.*, 1964, 60, 144.
25. * * * — Association for the Study of Infections Disease (Joint project). Effect of Neomycin in Non-invasive *Salmonella* Infections of the gastro-intestinal tract, *Lancet*, 1970, II, 1159.
26. * * * W.H.O. — Enteric infections. Expert committee report, W.H.O. Techn. Rep., 288, 1964.
27. * * * W.H.O. — Second report Cholera, prevention and treatment. W.H.O. Techn. Rep., 352, 1967.

Infecții respiratorii

1. Anastasatu C. — Chimioterapia și chimioprofilaxia tuberculozei, Ed. medicală, București, 1964.
2. Anastasatu C., Băicolanu S., Teodorescu A. — Teneur en mutants résistants des souches de *Mycobacterium Tuberculosis* provenant de divers territoires de Roumanie, *Arch. Roum. Path. exp. Microbiol.*, 1970, 29, 211.
3. Balș M., Căruntu Fl., Dumitriță Al., Bocârnea C., Toma E. — Acțiunea comparativă a unor antibiotice în pneumopatiiile acute, *Viața med.* (Buc.), 1970, 17, 541.

4. Barry V. C., Conalty E. — Chemotherapy of Tuberculosis, Ed. Butterworths, Londra, 1964.
5. Bruckner I., Racoveanu C. — Tratamentul pneumopatiei cronice obstructive, Med. interna (Buc.), 1970, 1 347.
6. Canetti G., Kreis B., Thibier R., Gay P., Lirzin M. — Frecvența rezistenței primare la tuberculoză, Rev. Tuberc. (Paris), 1967, 31, 433.
7. Dennig H., Schmid S. — Soll die akute Angine mit Penicillin behandelt werden? Dtsch. med. Wschr., 1959, 43, 1 126.
8. Field O. M., Connolly J. H., Murtagh G., Slattery C. M., Turkington E. E. — Antibiotic treatment of Hepidemic bronchiolitis a double blind trial, Brit. med. J., 1966, I, 83.
9. Galbraith A. W. și colab. — Therapeutic Effect of 1. Adamantanamine Hydrochloride in naturally Occurring influenza Az/Hong Kong infection, Lancet, 1971, II, 113.
10. Golăescu M., Nicolescu N., Săvulescu E. — Aspectul clinico-radiologic actual al pneumoniilor la adult, Viața med. (Buc.), 1963, 24, 1 665.
11. Hinshan C., Garland H. — Diseases of the Chest, Ed. W. Saunders, Philadelphia, 1963.
12. Howie I. G. R., Clark G. A. — Double blind trial of Early De methyl-chlorotetracyclin in Minor Respiratory illness in general practice, Lancet, 1970, II, 1 099.
13. Hughes D. T. D. — Single blind comparative trial of Trimethoprim-Sulphamethoxazole and Ampicillin in the Treatment of exacerbation of chronic Bronchitis, Brit. med. J., 1969, 4, 472.
14. Johnston R. N. și colab. — Five year winter chemoprophylaxis for chronic Bronchitis, Brit. med. J., 1969, 4, 265.
15. Kingston J. R. și colab. — Eaton Agent pneumonia, J. Amer. med. Ass., 1961, 176, 118.
16. Kreis B. — Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médicaments antibacillaire, Ed Masson, Paris, 1966.
17. Kreis B., Peret S. — Survivance des bacilles tuberculeux aux traitements associés comprenant de la Rifampicine, Rev. de la Tuberculose, 1970, 34, 429.
18. Leicher H. — Die lebenbedroliche Laryngo-Tracheo-Bronchitis, Dtsch. med. Wschr., 1964, 36, 1 693.
19. Malone D. N., Gould J. C., Grandt I. W. B. — A comparative study of Ampicillin, Tetracyclin HCl and Methacycline HCl in acute exacerbations of chronic bronchitis, Lancet, 1968, II, 594.
20. May J. R. — Treatment of chronic bronchitis, Lancet, 1968, II, 592.
21. Mertz J. J. și colab. — Hospital Outbreak of Klebsiella Pneumonia, Amer. Rev. resp. Dis., 1967, 95, 454.
22. Nasta M., Brill A. — Chimioterapia în tratamentul tuberculozei, Ed. de stat, București, 1952.
23. Nicolescu N. — Contribuții la studiul radiologic al pneumoniilor stafilococice primare și secundare, Med. interna (Buc.), 1961, 9, 1 307.
24. Pines A. și colab. — Treatment of severe Pseudomonas infections of the Bronchi, Brit. med. J., 1970, 1, 663.
25. Togo Y. și colab. — Evaluation of therapeutic Efficacy of Amantadine in Patients with Naturally occurring A₂ influenza, J. Amer. med. Ass., 1970, 211, 1 149.
26. Wallace J. F. și colab. — (Tratamentul comparativ al pneumoniilor cu penicilină și penicilină și cloramfenicol), Antimicrob. Agents Chemother., 1965, p. 439.
27. * * * — Research Committee of the British Tuberculosis Association (Report) (1968). — Cephaloridine compared with Penicillin and Streptomycin in exacerbation of chronic mucopurulent bronchitis, Lancet, 1968, II, 592.

28. *** The John Barnwell lecture. — The chemotherapy of bacterial respiratory infections (1970). Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, **101**, 841.
 29. *** W.H.O. — Expert Committee on Tuberculosis, Techn. Rep. Ser., 1964, 290.

Infecții menigiene și ale sistemului nervos

1. Artenstein M. S. — Chemoprophylaxis of Meningococcal carriers, New Engl. J. Med., 1969, **281**, 678.
2. Barrett F. F. și colab. — Ampicillin in the treatment of acute suppurative meningitis, J. Pediat., 1966, **69**, 343.
3. Buckley T. F., Mac Callum F. O. — Herpes Simplex Virus Encephalitis treated with Idoxuridine, Brit. med. J., 1967, **2**, 419.
4. Bruckner S., Predescu I., Teodorescu G., Taindel C. — Considerații privind aspectele clinice, etiologice și terapeutice asupra meningitelor purulente la copii, Viața med. (Buc.), 1968, **9**, 25.
5. English J. C., Mc Cafferty J. F. — Acute meningitis due to Listeria Monocytogenes, Med. J. Aust., 1965, **2**, 332.
6. Grandmottet P. — Le traitement des méningites purulentes, Presse Méd., 1963, **71**, 1981.
7. Keys Th. și colab. — Bacterial Meningitis, Proc. Mayo Clin., 1966, **41**, 179.
8. Marget W. — Behandlungsrichtlinien der eitrigen Meningitis, Dtsch. med. Wschr., 1965, **44**, 1960.
9. Mathies A. W. și colab. — (Tratamentul comparativ al meningitelor cu ampicilină și cloramfenicol), Antimicrob. Agents Chemother., 1965, **610**.
10. Millar J. W. și colab. — In vitro and in vivo resistance to Sulfadiazine in Strains of N. meningitidis, J. Amer. med. Ass., 1963, **15**, 3.
11. Morzaria R. N. și colab. — Neonatal meningitis treated with Trimethoprim and Sulphamethoxazole, Brit. med. J., 1969, **2**, 511 (C).
12. New P. S., Wella C. E. — Cerebral toxicity associated with massive intravenous penicillin therapy, Neurology, 1965, **15**, 1053.
13. Predescu I., Taindel C. — Meningite și encefalite acute, Ed. medicală, București, 1971.
14. Taindel C. — Tratamentul meningitelor purulente. Viața med. (Buc.), 1969, **XVI**, 1 105.
15. Voiculescu M., Bocârnea C. — Corticoterapia în meningitele purulente, Viața med. (Buc.), 1958, **4**, 307.
16. Voiculescu M., Golăescu M., Căruntu V., Danco I., State D. — Aspects cliniques des méningites purulentes dans l'époque de la Chimiothérapie antimicrobienne, Congr. Intern. de Chimiothérapie, Viena, 1967.
17. Wallace J. F., Smith R. H., Gracia M., Petersdorf R. G. — Studies on the pathogenesis of meningitis VI Antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis, J. Lab. Clin. med., 1967, **70**, 408.
18. *** Year book of Neurology. — Year book Medical Publishes Chicago, 1970.

Infecții urinare

1. Andriole V. T., Epstein F. H. — Prevention of Pyelonephritis by water diuresis, J. Clin. Invest., 1965, **44**, 73.
2. Balș M., Căruntu Fl. — Laboratory and clinical studies of a mixture of Trimethoprim and Sulphamethoxazole (Septrin) in urinary tract infections, Rev. Roum. de médecine int., 1970, **7**, 19.

3. Balș M., Căruntu Fl., Dumnică Al., Toma E. — Tratamentul imediat al infecțiilor urinare într-o secție de boli infecțioase, *Chirurgia*, 1970, 19, 397.
4. Brumfitt W., Percival A. — Laboratory control of antibiotic therapy in urinary tract infection, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 145, 329.
5. Căruntu Fl. — Conceptii actuale cu privire la pielonefrită și diagnosticul ei de laborator, *Viața med.* (Buc.), 1963, 10, 1207.
6. Cooke E. — Infections of the urinary tract, *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 195, 193.
7. Freeman R. B. și colab. — Prevention of recurrent bacteriuria with continuous chemotherapy, *Ann. Intern. Med.*, 1968, 69, 655.
8. Fisher R. și colab. — Langzeitbehandlung der chronischen Pyelonephritis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 45, 2065.
9. Gekle O. — Zur therapie der Pyelonephritis in Kindersalter, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 47, 2180.
10. Gower P. E. și colab. — Follow-up of 165 Patients with Bacteriurie of Pregnancy, *Lancet*, 1968, I, 990.
11. Herold R., Karebatsos N. — Current Status of Antiinfective Therapy in Urology, *J. Amer. med. Ass.* 1960, 172, 771.
12. Kay D. — Long term therapy of chronic urinary tract infection in children, *Amer. J. Dis. Child.*, 1968, 116, 166.
13. Kunin C. M., Finland M. — Restriction imposed on antibiotic therapy by Renal Failure, *Arch. intern. Med.*, 1959, 104, 204.
14. Leigh D. A., Gruneberg R. N. și Brumfitt W. — Long term follow-up of bacteriuria in pregnancy, *Lancet*, 1968, I, 603.
15. O'Grady F., Brumfitt W. — „Urinary tract infections”, London/Oxford University Press, 1969.
16. Percival A., Brumfitt W. și De Louvois J. — Serum antibody level as an indication of Clinically inapparent pyelonephritis, *Lancet*, 1964, 2, 1027.
17. Shard D. C., Cornfield D., Michie A. J. — Effect of mépacrin (Atebrin) on the success of antibacterial treatment of urinary infections, *Arch. Dis. Child.*, 1966, 41, 400.
18. Ursea N. — Contribuții la tratamentul pielonefritei cronice, *Med. interna* (Buc.), 1970, 179.
19. Zinner S. H., Sabath L. D., Casey J., Finland M. — Erythromycin and Alkalization of the Urine in the treatment of Urinary-Tract infections due to gram-negative Bacilli, *Lancet*, 1971, I, 1267.

Diverse

1. Antonescu, St. — Conceptii actuale în tratamentul sifilisului, *Viața med.* (Buc.), 1969, XVI, 823.
2. Bauer D. J. și colab. — The chemotherapy of Variola Major infection, *Bull. Wild. Hlth. Org.*, 1967, 26, 727.
3. Bușilă V. și colab. — Clinica și terapia trichinozei umane, *Microbiologia* (Buc.), 1965, 3, 245.
4. Căruntu Fl. — Terapia intensivă actuală a tetanosului, *Viața med.* (Buc.), 1967, 17, 1197.
5. Corbett M. și colab. — Idoxiuridine in the treatment of cutaneus herpes simplex. *J. Amer. Med. Ass.*, 1966, 196, 441.
6. Do Valle L. A. R. și colab. — Methisazone in prevention of Variola minor among contacts, *Lancet*, 1965, II, 976.
7. Eckmann L. și colab. — Principles on Tetanus International Conference on tetanus 1966, Hubert H. Publisher Bern/Stuttgart, 1967.

3. Elias M. I., Budiu I. — Tratamentul și profilaxia toxoplasmozei, *Viața med.* (Buc.), 1969, XVI, 1, 247.
9. Feinstein A. R. și colab. — Discontinu action of Antistreptococcal Prophylaxis, *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 197, 949.
10. Gavrilă I. și colab. — Corticosteroizii și antibioticele în tratamentul crupului attacks in Scarlet Fever, *Brit. med. J.*, 1959, 1, 1 382.
11. Golăescu M. — Privire generală asupra tratamentului actual al tusei convulsive, *Viața med.* (Buc.), 1959, 4, 289.
12. Janssn, E., Klemola E. — Effect of Penicillin Therapy in occurrence of second attacks in Scarlet Fever, *Brit. med. J.*, 1959, 1, 1 382.
13. Kean B., Hoskins D. — Treatment of Trichinosis with Thiabendazole, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 190, 852.
14. King A. J. — Metronidazole in the treatment of Trichomonas infections, *The Practitioner*, 1960, 185, 808.
15. Knothe H., Helpap B. — Zur Frage des Antibiotischen Therapie des Tularemie, *Dtsch. med. Wschr.*, 1965, 90, 2 361.
16. Lal S. și colab. — Acute Brucellosis treated with Trimetoprim and Sulphamethoxazole, *Brit. med. J.*, 1970, 3, 256.
17. Marshall W. — Herpes Simplex Encephalitis treated with Indoxuridine, *Lancet*, 1967, II, 579.
18. Munțiu N. și colab. — Tratamentul morvei umane cu sulfatiazol, *Rev. sanit. milit.* (Buc.), 1959, 4, 596.
19. Nelson J. D. și colab. — Susceptibility of B pertussis to Ampicillin, *J. Pediat.*, 68, 222.
20. Nicolau St. Gh. — Profilaxia și tratamentul sifilisului, Ed. medicală, București, 1959.
21. Rees R. J. W., Pearson M. H., Waters M. F. R. — Experimental and Clinical Studies on Rifampicin in treatment of Leprosy, *Brit. med. J.*, 1970, 1, 89.
22. Rice N. S. și colab. — Demonstration of Treponema like forms in cases of treatment and untreated late Syphilis and treated early Syphilis, *Brit. J. vener. Dis.*, 1970, 46, 1.
23. Robertson N. — Beta-hemolytic Streptococi with particular Reference to Tetracycline Resistance, *Brit. med. J.*, 1965, 2, 569.
24. Russel D. A. și colab. — Treatment with 4,4'diacetyl diamino difenil sulfone (D.A.D.D.S.) of leprosy patients in the Karimuri New Guinea, *Amer. J. Trop. Med.*, 1971, 20, 493.
25. Sărățeanu D. — Ornitoză, Ed. Acad. R.P.R., București, 1963.
26. Spink W. W. — Current status of therapy of Brucellosis in Human beings, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 172, 697.
27. Torres Gost J. — Treatment of Undulant fever, *Lancet*, 1958, I, 191.
28. Weingartner L., Ortel S. — Zur Behandlung des Listeriose mit Ampicillin, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 92, 24, 1 098.
29. Willcox R. R. — Antibiotic treatment of Gonorrhoea in South-East Asia, *Brit. J. vener. Dis.*, 1970, 46, 217.
30. * * * — Îndrumări tehnice și metode privind prevenirea și combaterea bolilor cardio-vasculare, reumatism și unele afecțiuni dermatovenerice. Ministerul Sănătății, Ed. medicală, București, 1964.
31. * * * W.H.O. (OMS). — Comité OMS d'experts sur la prévention du rhumatisme articulaire aigu, *Rapp. OMS Ser. Rapp. Tech.*, 1966, 342.

3. Partea practică—operativă (terapeutică)

(De la diagnosticul complet la terapeutică)

3.1. Alegerea metodelor de tratament

(De la boală și bolnav, la metodele de tratament)

3.1.1. Evaluarea cazului

Evaluarea cazului trebuie să constituie o preocupare primordială și urgentă a medicului, deoarece de acesta depinde ierarhizarea judicioasă a măsurilor care trebuie luate.

De cele mai multe ori, un examen, chiar rapid și superficial, este suficient pentru medicul avizat să constate dacă bolnavul constituie un *cas de urgență* și dacă el suferă de o boală gravă, care îi pune viața în pericol (alterarea senzoriului, obnubilare, comă, sindrom meningian sau encefalic, insuficiență respiratorie sau circulatorie, hemoragie, abdomen acut etc.).

În aceste cazuri, măsurile terapeutice urgente — de reanimare, în primul rînd, și de terapie fiziopatogenică și simptomatică, în al doilea rînd — vor preceda sau se vor îmbina cu investigațiile clinice și paraclinice complementare.

Tot o situație de urgență, o constituie boala sau suspiciunea de boală, gravă și cu contagiozitate mare (de ex., variola), în care cauz se iau întîi măsurile antiepidemice și apoi se procedează la elucidarea corectă a diagnosticului.

De cele mai multe ori, mersul operațiilor este acela clasic: diagnostic de sindrom, diagnostic de boală, diagnostic etiologic și apoi instituirea tratamentului, în funcție de boală, în general, și de bolnavul respectiv, în special.

Preocuparea principală a medicului trebuie să fie *folosirea judicioasă (eșalonată în timp și ierarhizată ca importanță) a mijloacelor de tratament* (și de investigații complementare).

Inainte de instituirea oricărui tratament, trebuie luat în considerare riscul evoluției spontane a bolii și riscul calculat al terapeuticei instituite.

De asemenea, trebuie apreciat dacă o instituire pripită (și de multe ori evitabilă) a unei terapii, nu compromite lămurirea ulterioară a cazului sau încă mai rău, dacă nu are efecte negative asupra evoluției ulterioare a bolii.

Vom da cîteva exemple de greșeli foarte des întâlnite în practică: o boală febrilă de etiologie necunoscută tratată cu antibiotice, o anemie de cauză necunoscută tratată cu vitamina B_{12} etc., îngreunează întotdeauna diagnosticul etiologic, uneori făcindu-l chiar imposibil. Dacă boala se vindecă repede (fie de la sine, fie în urma tratamentului) bolnavul și medicul tratant sănătă mulțumiți (cel puțin pînă la ivirea unei complicații tardive), nu însă și epidemiologul și statisticianul. Uneori, situația este mai puțin fericită sau chiar dramatică pentru bolnav. În această categorie intră, de exemplu: endocarditele bacteriene nedagnosticate, tuberculozele acute febrile (care pot începe ca o „gripă“ sau ca o „bronșită“ sau „pneumonie“ banală), angine difterice (care pot îmbrăca aspectul unei angine banale) etc. În urma unui tratament scurt cu penicilină + streptomycină, se pot produce ameliorări trecătoare și înselătoare, boala dezvoltîndu-se după aceea în mod atipic și deseori foarte grav.

Dacă bolnavul suferă de o angină, în cadrul unei agranulocitoze postmedicamente, bineînțeles că administrarea în continuare și în necunoștință de cauză a acestor medicamente poate duce repede la moartea bolnavului.

3.1.2. Alegerea atitudinii terapeutice

Expectativa terapeutică (așteptarea) este justificată în toate cazurile nu foarte grave, în care diagnosticul clinic (și etiologic) nu este asigurat. În foarte multe infecții, semnele caracteristice ale bolii nu apar în perioada de invazie, ci mai tîrziu, în perioada de stare. De asemenea, obținerea rezultatelor unor investigații paraclinice și de laborator durează de obicei cîteva zile. Din această cauză, se va urmări evoluția clinică a bolii și se vor aștepta rezultatele de laborator în toate cazurile, foarte frecvente în practică, în care (chiar dacă bolnavul are febră și starea generală este ușor alterată), el nu suferă de tulburări importante ale funcțiilor organice sau nu prezintă semnele unei alterări (progresive) a unui organ important. În toate aceste cazuri, ne vom mulțumi cu *un regim igienico-dietetice* de crutare, care totuși să-i acopere, pe cît posibil nevoile sale nutritive și hidrice.

Tratamentul simptomatic este indicat în toate cazurile, în care bolnavul suferă sau se plînge de un simptom supărător.

Tratamentul fiziopatogenic de reechilibrare și terapie intensivă trebuie aplicat în toate cazurile, în care bolnavul prezintă o stare generală,

profund alterată și tulburări importante în buna funcționare a unui organ, aparat sau sistem (reechilibrare hidroelectrolitică, circulatorie, respiratorie, tratamentul insuficienței renale, a tulburărilor metabolice grave, ca în comele metabolice etc.).

Tratamentul de asanare și drenare a focarelor infecțioase trebuie întreprins în toate cazurile, în care există focare infecțioase localizate și cind aceste asanări sau drenări sunt posibile (vezi și cap. 2.2.1.3.).

Tratamentele antiinfecțioase cu antibiotice și chimioterapice trebuie să fie instituite în cazurile, în care boala este condiționată de multiplicarea unor germenii sensibili la aceste substanțe și mai ales dacă boala nu are o tendință spontană la vindecare (vezi și cap. 2.2.1.4.).

Redăm în mod rezumativ, în tabelul XV, diferitele atitudini indicate. De multe ori, aceste atitudini se succed sau se combină între ele în funcție de boală și de bolnav.

Pentru instituirea unui tratament cu antibiotice, trebuie să se precizeze pe rînd existența unei infecții, apoi existența și localizarea focarelor infecțioase, apoi felul agentului patogen în cauză și sensibilitatea lui la antibiotice. Diferitele etape și diferitele atitudini terapeutice sunt redăte schematic în tabelul XVI.

TABELUL XV

Alegerea atitudinii terapeutice

1. Boli ușoare, încă nedagnosticate	Așteptare
2. Boli (ușoare), cu suferințe subiective	
3. Boli (serioase, grave), cu tulburări ale funcțiilor organice	Tratament de reechilibrare + Tratament simptomatic
4. Boli cu focare infecțioase recunoscute și accesibile	
5. Boli cu agent patogen sensibil la antibiotice	Asanarea și drenarea focarelor + (eventual) Tratament simptomatic și Tratament de reechilibrare Așteptarea unei vindecări spontane sau Antibioticoterapie + (eventual) Tratament simptomatic și Tratament de reechilibrare

TABELUL XVI

Etapele care pot fi parcurse in antibioticoterapie si ce rezultă

ETAPA I <i>Culegere de date epidemiologice si simptome clinice, semne paraclincii si de laborator</i>	a) <i>Așteptare si repaus</i> Uneori, vindecare spontană De obicei, se trece la etapele următoare
ETAPA a II-a <i>Diagnostic de afecțiune (imediat și totdeauna cind este necesar)</i>	b) <i>Tratament simptomatic</i> c) <i>Tratament nespecific</i> d) <i>Asanarea si drenarea focarelor infecțioase :</i> totdeauna util, adesea indispensabil; uneori suficient pentru vindecare
	e) <i>Antibioticoterapie, pe baza unui singur simptom sau sindrom (de ex. febră, tuse, diaree etc.).</i> <i>Tratament empiric (la întimplare, deseori inutil sau dăunător)</i>
	f) <i>Experiența anterioară (terapie, care s-a dovedit utilă în afecțiuni similare)</i> <i>Terapie rațională (cu probabilitate statistică de succes)</i>
ETAPA a III-a <i>Diagnostic etiologic</i>	g) <i>Recunoașterea agentului patogen + experiența anterioară (terapie care s-a dovedit utilă în afecțiuni similare)</i> <i>Antibioticoterapie rațională, logică (terapie cu probabilitate mai mare de succes)</i>
ETAPA a IV-a <i>Cunoașterea sensibilității agentului patogen</i>	h) <i>Antibiograma ; direct de la sensibilitatea agentului patogen in vitro la antibioticoterapie</i> <i>Antibioticoterapie pseudo-științifică (rezultate mai slabe decât în cazurile notate la f și g)</i>
	i) <i>Studiul critic al caracterelor antibioticelor alese prin antibiogramă (niveluri, T₅₀, rezistență, toleranță etc.)</i> + <i>experiența anterioară în cazuri similare (aceeași afecțiune, același germen, aceeași sensibilitate)</i> <i>Antibioticoterapie rațională (științifică)</i>



(continuare tabelul XVI)

ETAPA a V-a	j) <i>Instituirea tratamentului, ca în punctele b, c, d;</i> antibiototerapie, ca în punctele f, g sau (de preferință) i
ETAPA a VI-a	k) <i>Controlul (clinic, paraclinic și de laborator) și corectarea, eventuală a tratamentului</i>
ETAPA a VII-a	l) <i>Urmărirea bolnavului (vindecare, convalescență, reincadrare etc.).</i>

3.2. Prescrierea tratamentului rațional și exemplificări

Tratamentul cu antibiotice poate fi *empiric* (la întimplare), fără nici o bază rațională, sau „*impus*“ (de familie sau de alții) sau de „*acoperire*“, pentru a combate o infecție necunoscută cu un antibiotic despre care nu se știe dacă ar putea fi întâmplător activ, sau pentru a feri medicul de învinuiri ulterioare (totdeauna posibile în cazurile în care evoluția a fost nefavorabilă).

Nu vom discuta aceste tratamente, deoarece neavând drept bază decit ghicitul viitorului, depășesc cadrul acestei lucrări, dar vom discuta tratamentele raționale, logice și tratamentele științifice.

Tratamentele raționale cu antibiotice trebuie să se bazeze în mod logic pe un număr de cunoștințe cât mai numeroase, atât căpătate de la bolnav, cit și din literatură sau din experiența anterioară. Pentru instituirea unui tratament rațional trebuie să cunoaștem bolnavul și cel puțin diagnosticul său de afecțiune (de preferat, diagnosticul de boală și diagnosticul etiologic), trebuie să putem, în mod logic, sănui un anume germen a cărui sensibilitate să se poată prevedea (sau, și mai bine, să cunoaștem chiar sensibilitatea germenilor în cauză).

Laboratoarele unităților sanitare ar trebui să aibă obligația de a determina (și de a ține evidență), în mod sistematic, sensibilitatea la antibiotice a tuturor germenilor patogeni izolați de la bolnavi (din sânge, bilă, L.C.R., spută, urină, fecale, puroi, lichide patologice etc.) și de a ține evidență acestor determinări pe produse, pe afecțiuni, pe specie

microbiană, ca și după *mediul de unde provine bolnavul* (mediu rural sau urban ; mediu sanitar sau nu ; dacă a fost tratat sau nu).

De asemenea, medicii trebuie să țină evidență, pe criteriile menționate mai sus, de antibioticele care s-au arătat active în diferite situații.

În felul acesta, vom avea o bază mai solidă pentru instituirea unui tratament rațional.

În prescrierea tratamentului, medicul trebuie să țină seama de următoarele situații : *gravitatea cazului și urgența intervenției*, *vîrstă bolnavului* (prematur, nou-născut, adult, bătrân), *anumite stări fizio-logică* (graviditate, alăptare) și *afecțiuni organice concomitente* (insuficiență renală și/sau hepatică, tulburări hematologice etc.).

Vom da cîteva exemple de raționamentele pe care le facem în instituirea unor tratamente, în situații mai des întlnite.

— Cîțiva tineri, care pînă de curind erau perfect sănătoși, s-au îmbolnăvit brusc cu frisoane, febră, céfalee, dureri la mișcarea globilor oculari, curbatură, senzație de astenie extremă. Ei sunt puțin răgușiti și au o tuse iritativă. Toți locuiesc în același dormitor, unde au mai fost cazuri similare. Datele epidemiologice și clinice pledează pentru o viroză respiratorie (probabil o gripă, mai ales dacă este o perioadă epidemică). Se aplică un tratament simptomatic (de ex., aspirină sau, eventual, fenilbutazonă) și se urmăresc bolnavii, deoarece, după cum s-a constatat din numeroase studii comparative, bolnavii care au fost supuși de la început la tratamente cu antibiotice au făcut mai des complicații grave și s-au vindecat mai incet decât cei tratați numai simptomatic.

În cazul în care s-ar produce o suprainfecție microbială (modificarea curbei febrile, spută purulentă, focare de subcrepitante și imagine radiologică de pneumopatie mixtă) se va recurge dacă este cazul, la un tratament cu antibiotice.

— Un bătrân, care este la limita insuficienței cardiorespiratorii, vechi tușitor și care are o spută purulentă, are sigur bronhiile gata infectate și este foarte probabil să facă, în cazul unei yiroze respiratorii, o bronhopneumonie secundară bacteriană. Pe el îl vom trata cu antibiotice în funcție de germenii care vor fi izolați din spută și de antibiograma lor. Dar pînă atunci, se poate administra un antibiotic cu sferă largă de acțiune sau o combinație de antibiotice, care probabil ar avea o acțiune mai bună. Ținînd seama și de tratamentele anterioare cu antibiotice, medicul va alege între sulfamide — mai bine amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin) — penicilină (sau ampicilină) și tetraciclină. Nu recomandăm administrarea streptomicinei în toate afecțiunile pulmonare acute și cronice de etiologie bacteriană neprecizată, deoarece, pe de o parte, ea poate masca o eventuală tuberculoză, pe care o va face să evolueze atipic și de nerecunoscut, iar, pe de altă parte, are proprietatea să selecționeze rapid mutante bacteriene foarte rezistente.

— Aceeași atitudine o vom avea și la un bolnav la care istoricul bolii, examenul clinic, examenul sputei și examenul radiologic indică o pneumonie bacteriană.

— În cazul unui bolnav din mediu rural, care prezintă și el o pneumonie dar cu un debut mai puțin acut, tușește mult și este dispneic, dar nu expectorează mai nimic, la care nu se aude la pulmoni decât cîteva raluri umede, limitate pe o arie mică, atitudinea va fi alta. În acest caz, este foarte probabil să fie vorba de o pneumonie interstîțială și examenul radiologic va da un răspuns hotărîtor. Este posibil să fie vorba de un virus respirator oarecare, în care caz tratamentul cu antibiotice este inutil, dar fiindcă bolnavul vine din mediul rural, este posibil să fie o pneumonie rikettsiană (febră Q) sau o ornitoză sau o pneumonie atipică primară (cu *Mycoplasma hominis*). Pentru aceste posibilități, se va prescrie un tratament cu tetraciclina (eventual cu eritromicină), care este activ și în cazul multor pneumonii bacteriene.

— Un bolnav, care împreună cu familia a mîncat în ajun o prăjitură cu cremă, iar peste noapte toți au prezentat colici abdominale, vărsături, diaree, este adus la spital în stare gravă, puls abia perceptibil și extremitățile reci, cu scaune lichide, abundente, fecaloide, de culoare verzuie. În acest caz se va proceda la o rehidratare pe cale intravenoasă și nu se vor prescrie antibiotice, deoarece studii comparative făcute în multe spitale, în multe țări din lume, au arătat cu prisosință că aceste toxiiinfecții datorită unor salmonele și, mai ales, datorite stafilococilor, se vindecă mai repede, mai bine și lasă mai puțini purtători convalescenți, dacă nu sunt tratate cu antibiotice, decât dacă sunt tratate cu antibiotice !

Bineînțeles, dacă bolnavul face o evoluție progresivă febrilă, ca o infecție generală de origine intestinală de tipul clinic al unei febre tifoide, atunci — eventual — s-ar impune un tratament cu antibiotice, de exemplu cu cloramfenicol sau ampicilină sau trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin).

— În cazul unui bolnav care de puține zile prezintă diaree cu scaune fecaloide - lichide sau semilichide, este afebril și starea lui generală nu este decât puțin alterată, se contraindică un tratament cu antibiotice. Bolnavul va fi pus la un regim, un tratament simptomatic, și eventual antiseptice intestinale (Saprosan).

— În cazul unui bolnav cu colici abdominale, tenesme rectale, scaune numeroase compuse din mucus și sînge, fără materii fecale și care prezintă în fosa iliacă stîngă o coardă colică dureroasă, se impune diagnosticul clinic de dizenterie.

Actualmente, avînd în vedere profilul epidemiologic general și avînd în vedere că dizenteria actuală este în general benignă la adulți și de foarte multe ori se vindecă clinic de la sine, am fi aproape ispitî să renunțăm la antibiotice în cazurile ușcăre. Totuși, dizenteria fiind o boală contagioasă și deoarece acum majoritatea dizenteriilor răspund

încă bine la tetraciclină, recomandăm un tratament scurt cu acest antibiotic.

Nu recomandăm streptomicina, deoarece sunt multe tulpi rezistente la streptomicină și deoarece streptomicina favorizează după cum am mai spus, selecția rapidă a mutantelor rezistente. De asemenea, nu recomandăm nici cloramfenicolul, deoarece el este prea prețios în alte infecții (de ex. în febra tifoidă) și adesea prea periculos, mai ales dacă este administrat în mod repetat, pentru a-l utiliza în cazul de față și pentru a risca o rezistență la cloramfenicol (eventual transmisibilă de la bacterie la bacterie și de la om la om, prin transmisie de germeni cu factor R).

În capitolul 2. 2. 3., se specifică pentru afecțiunile mai des întâlnite, germenii care, de obicei, sunt responsabili, ca și antibioticele care s-au arătat de obicei folositoare.

Instituirea unui tratament numai pe baza unei antibiograme făcute global pe diverse germe (parțial sau chiar în totalitate saprofici) sau pe un germen al cărui rol patogenic nu poate fi susținut în mod științific sau logic, constituie un *tratament pseudoștiințific* (de fapt, un *tratament empiric*).

3.3. Prescrierea tratamentului științific cu antibiotice

3.3.1. Observații generale

Tratamentul cu antibiotice trebuie adaptat pe criterii obiective la bolnavul în cauză. El se bazează pe cunoașterea bolii, pe cunoașterea agentului patogen și pe cunoașterea sensibilității agentului patogen la antibiotice (antibiogramă). Pentru a putea trece de la antibiogramă la antibioticoterapie, medicul trebuie să cunoască în plus însușirile particolare (antimicrobiene, farmacologice și terapeutice) ale fiecărui antibiotic în parte (vezi cap. 4. 1.).

Antibiograma furnizează indicații asupra sensibilității (respectiv insensibilității sau rezistenței) germenului studiat de noi față de diferite antibiotice. Dacă cercetarea este făcută după cum se recomandă, în condiții standard, rezultatele diferitelor antibiograme se pot compara, teoretic, între ele, dar nu corespund totdeauna cu situația constatătă *in vivo* (alt mediu de dezvoltare, alt pH, altă desime a populației microbiene și, mai ales, germeni de vîrstă diferite și în stări metabolice inegale).

Pentru a putea trece de la antibiogramă la alegerea antibioticului cel mai indicat, medicul trebuie să țină seama de nivelurile de antibiotic, care se pot obține în organism și să aprecieze cu cît aceste niveluri întrec sensibilitatea germenului, adică o apreciere a nivelului de eficiență inhibitorie sau chiar bactericidă (NEI și NEB).



Este de observat că NEI (sau NEB) reprezintă raportul între nivelul antimicrobian real (antibiotic liber activ) și CMI (respectiv CMB), ambele determinate în aceleași condiții de mediu și nu raportul între nivelul total de antibiotic (așa cum este redat în majoritatea prospectelor) și CMI (respectiv CMB). Această observație este importantă pentru antibioticele, care au un procent mare de cuplare cu proteinele (cloxacilină și dicloxacilina, acid fusidic, novobiocină etc.).

În mod orientativ, am redat în cap. 2. 1. 3., sub formă de tabele lista citorva germeni mai des întâlniți, cu procentul tulpinilor sensibile (diferite statistici inclusiv experiența noastră proprie), ca și CMI mediu al tulpinilor mai des izolate față de cîteva antibiotice. Am redat, de asemenea, nivelurile de antibiotic și nivelurile de eficiență (maxim și minim) din ser, urină, bilă și LCR din cursul tratamentelor uzuale cu aceste antibiotice. Vezi tabelele : II (colibacili, pag. 88), III (enterococ, pag. 100 ; IV (hemofil, pag. 106) ; V (klebsiele, pag 114) ; X (pneumococ, pag. 132 ; IX (b. piocianic, pag. 130) ; XII (proteus, pag. 140) ; XIII (stafilococ, pag. 150,) ; XIV (streptococ, pag. 156) și bacilul tuberculos, în cap. 4. 1. 12.

3.3.2. Alegerea antibioticului (sau antibioticelor)

Se recomandă să nu se înceapă un tratament cu antibiotice înainte de a avea informații precise asupra agentului cauzal și asupra sensibilității lui la antibiotice.

Uneori, mult mai rar decit își închipuie unii nemedici, și chiar, din păcate, mult mai rar decit își închipuie mulți medici, suntem îndreptățiti, din cauza intensității fenomenelor infecțioase prezentate de unii bolnavi, să incepem un tratament cu antibiotice, înainte de a cunoaște agentul patogen și sensibilitatea lui la antibiotice.

În toate aceste cazuri, recomandăm instituirea unui *tratament în doi timpi* !

a) În primul timp se instituie un *tratament rațional*, care are cele mai multe șanse, statistic vorbind, de a fi activ (vezi și cap. 3. 1. 2.) față de sindromul prezentat de bolnav și față de condițiile epidemiologice în care s-a aflat bolnavul (vezi și cap. 3. 2.). Având în vedere înmulțirea tulpinilor microbiene rezistente la antibioticele utilizate, în alegerea și prescrierea tratamentului, medicul trebuie să facă o deosebire, dacă are de tratat un bolnav „în primă mînă“ (care nu a mai fost în contact direct sau indirect cu antibiotice) sau dacă bolnavul a mai trecut „prin multe mîini“ și a fost în mai multe unități sanitare.

Pentru întărirea înmulțirii și răspândirii germenilor polirezistenți, se recomandă o luptă continuă împotriva abuzului de antibiotice, în general, și pentru restrîngerea sortimentelor de antibiotice în mod ierarhizat pe diferențele unități sanitare, în special (de ex., pentru uz

current 6 antibiotice, pentru spitale județene 10—12 antibiotice, pentru spitale mari 20—30 de antibiotice).

Pe cît se poate acest tratament va fi făcut cu un singur antibiotic sau chimioterapic ; de ex., în infecții respiratorii, se va utiliza fie ampicilina, fie o tetraciclină ; în infecții urinare, sulfamide (mai ales, Septrin) sau ampicilina ; în infecții meningeiene, ampicilină sau cloramfenicol ; în infecții digestive acute, tetraciclină sau derivați de oxichinoleină (de ex., Saprostan) etc.

b) În al doilea timp, se va institui un *tratament științific*, adică pe baza unor date obiective suplimentare privind germenul și bolnavul în cauză : fie continuând tratamentul rațional început, dacă acesta și-a făcut dovada eficacității lui, fie, în caz contrar, prin utilizarea altui antibiotic, în funcție de antibiogramă, de localizarea infecției și de insușirile farmacologice ale antibioticelor eventual utile (vezi și cap. 4. 1.).

Tratamentul cu antibiotice trebuie făcut cu medicamentul cel mai indicat, care ar trebui să îndeplinească următoarele condiții : a) să fie antibioticul *cel mai activ*, adică acela cu care se poate realiza cel mai înalt nivel de eficiență inhibitorie (de preferință, și bactericidă) față de agentul patogen în cauză, ținându-se seama de localizarea lui în organism ; b) să fie mai activ la pH-ul țesutului (sau produsului) infectat ; c) să fie *cel mai puțin toxic sau mai ușor suportat*, în cazul bolnavului respectiv ; d) să poată fi utilizat pe calea de administrare cea mai comodă sau mai eficace ; e) să favorizeze *mai puțin selecția rapidă a mutantelor rezistente* ; f) să fie cel mai puțin activ față de germenii saprofici, deci să zibe spectrul de acțiune să mai îngust și mai specific față de agentul patogen în cauză.

Tratamentul trebuie făcut în general *cu un singur antibiotic* (monoterapie) și numai exceptional cu asocieri de antibiotice, ca de ex. în TBC.

3.3.3. Monoterapia și tratamentele asociate, cu mai multe antibiotice

Monoterapia are în general mai multe șanse să fie activă, decât o terapie asociată cu mai multe antibiotice, din cauză antagonismelor și a incompatibilității lor care variază uneori de la o tulpină microbiană la alta.

Antagonisme. Penicilinile și cefalosporinele sunt de obicei antagoniste cu tetraciclinele, cu cloramfenicolul, cu polimixina (sau colistina), cu rifampicina și, uneori, chiar și cu macrolidele și cu pristamicina.

Acidul nalidixic este, de regulă, antagonist cu nitrofurani. Uneori, ampicilina este antagonistă cu carbenicilina, deși fac parte din aceeași categorie.



Contraindicații, inactivări, incompatibilități. Următoarele asocieri sunt, de obicei, contraindicatice. Antibiotice oligozaharide sau aminoglicozide între ele sau asociate cu polimixină (sau colistină), deoarece își însumează efectul nefro și neurotoxic. De asemenea, sunt contraindicatice asocierile de macrolide, lincomycină, novobiocină, rifampicină și acid nalidixic, deoarece se concurează în privința eliminării biliare, mai ales dacă bolnavul are icter.

În soluțiile utilizate în perfuzii, trebuie să se ia seama de pH-ul soluției și de incompatibilitățile dintre diferitele substanțe între ele și față de solvenții utilizați. Astfel, sărurile de sodiu sau de potasiu ale unor antibiotice sunt incompatibile cu clorhidrații altor antibiotice.

Gentamicina sulfat este incompatibilă cu soluția de carbenicilină sodică.

Penicilinele își pierd repede acțiunea în soluții acide, glucozate, bicarbonataș sau în dextran.

Heparina nu este compatibilă cu lactobionatul de eritromycină, cu sulfatul de kanamicină, cu sulfatul de gentamicină, cu sulfatul de streptomycină, cu sulfatul de polimixină și cu clorhidratul de tetraciclină.

Succinatul de hidrocortizon nu este compatibil cu succinatul de cloramfenicol, cu sulfatul de kanamicină, cu meticilina sodică, cu novobiocina sodică, cu clorhidratul de tetraciclină.

Soluțiile de aminoacizi nu sunt compatibile cu carbenicilina sodică, cu cefalotina sodică, cu lactobionatul de eritromycină, cu dietilaminofucidina, cu sulfatul de kanamicină, cu clorhidratul de lincomycină, cu meticilina sodică, cu penicilina G, cu polimixina B, cu clorhidratul de tetraciclină.

Soluția glucozată 5% nu este compatibilă cu ampicilina, cu carbenicilina și cu meticilina, deoarece toate acestea se inaktivă în scurt timp (2—4 ore) și, din această cauză, nu trebuie administrate concomitant, mai ales în amestecuri injectabile în perfuzie lentă.

O serie de asocieri utilizate în anumite preparate comerciale (penicilină + sulfamide; penicilină + streptomycină; tetraciclină + novobiocină etc.) nu sunt, de obicei, superioare utilizării judicioase a unui singur antibiotic.

În privința combinațiilor chimice între 2 antibiotice (de ex., *Fintozid*, care este H.I.N. + PAS), de obicei este vorba de legături electrovalente, care se desfac în organism, aşa încât efectul este egal cu acel al substanțelor separate (în cazul preparatului *Fintozid* cantitatea de PAS este practic inoperantă, cel mult poate crește șansele unei rezistențe ulterioare la PAS).

Asocierile de antibiotice, deși de obicei contraindicatice, pot fi folosite în următoarele patru împrejurări :

a) În infecții mixte cu doi germeni, unul sensibil la un antibiotic și celălalt sensibil la alt antibiotic (de ex., un antibiotic antimicrobian și unul antifungic).

b) În rarele (sau foarte rarele) cazuri, în care se poate constata în mod neîndoios un efect sinergic, care să permită obținerea unui efect superior, de pildă bactericid (în infecții grave cu enterococi, asocierea de penicilină sau ampicilină cu un alt antibiotic oligozaharid sau amino-glicozid, ca streptomycină sau kanamicină, sau cu gentamicină, este de regulă sinergică, avind un efect bactericid). Asocierea de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin, Bactrim) este de regulă sinergică, având efect în doze relativ mici și fiind deseori bactericidă. Asocierea de HIN + rifampicină își potențează, de asemenea, efectul bactericid. Efecte similare cu alte asociieri de antibiotice sunt exceptional de rare și nu se manifestă decât pe unele tulpini microbiene.

c) În infecțiile sistemice unde tratamentul trebuie prelungit, pentru a evita sau a întârziarea selecționarea de mutante rezistente, se vor asocia mai multe antibiotice sau chimioterapice, cu tripla condiție ca fiecare să fie activ față de germenul în cauză, ca fiecare antibiotic în parte să fie administrat în doză eficace și ca să nu existe antagonism între ele. În tuberculoză, tripla sau cquadrupla asociere de tuberculostatică este obligatorie și indispensabilă. În infecțiile grave cu stafilococi rezistenți la penicilină G, asocierea de antibiotice este, de asemenea, indicată pentru același motiv.

În infecțiile urinare, asocierea de antibiotice poate de asemenea să fie, rareori, indicată. În alte infecții și mai ales în acelea unde se pot produce infecții repetitive cu diversegermeni și acolo unde există o populație mixtă de germeni, adică unde se poate produce un transfer de factor de rezistență sau de polirezistență de la un germene la altul (ca în intestin), asocierea de antibiotice este de regulă contraindicată dacă tratamentul depășește 3—5 zile.

d) În unele infecții bacteriene grave (mai ales la copii), în care boala poate fi pricinuită de diferiți germeni (atât grampozitivi, cât și gramnegativi) și în care medicul este nevoit să înceapă un tratament încă înainte de a cunoaște agentul cauzal, se poate administra ca un prim tratament de încercare, o asociere de antibiotice, cu speranța că unul dintre ele să fie activ.

În toate cazurile, în care se recurge la o asociere de antibiotice, trebuie respectate condițiile ca fiecare antibiotic în parte să fie administrat în doză curativă și ca să nu existe un antagonism sau incompatibilitate între antibioticele utilizate.

Dintre asocierile de obicei utile, cităm: trimetoprim + sulfametoazazol (Septrin); penicilină G (sau ampicilină) + meticilină; oxacilină + un antibiotic oligozaharid (streptomicina sau kanamicina); gentamicină + tetraciclină; oleandomycină + tetraciclină (Sigmamycin, Oletetrin).

Bineînțeles, aceste tratamente vor fi înlocuite cu altele, de îndată ce se constată ineficacitatea lor sau atunci cînd apar indicații suplimentare privind agentul patogen în cauză.

3.3.4. Scheme de tratament

Schemele de tratament, mai mult sau mai puțin rigide, pot fi folosite în două ocazii : a) în cazul unor boli cu evoluție bine precizată, datorită unor germeni de sensibilitate cunoscută și constantă (de ex., infecții cu streptococ betahemolitic, infecția luetică etc.) ; b) în cazul în care dorim să comparăm valoarea a două sau mai multe antibiotice diferite sau a două sau mai multe feluri de tratament. Schemele de tratament, bine verificate, sint comode și au multe șanse de a fi utile. În caz de eșec, se va trece însă repede la un tratament științific.

Dacă, cu toate eforturile depuse, diagnosticul nu se poate preciza și ezităm între o infecție bacteriană sau una micotică, o boală de sistem (o colagenoză, o boală cu autoanticorpi) sau o afecțiune proliferativă febrilă, vom fi uneori ispitii să încercăm un „tratament de probă”.

Se poate face un tratament *ex juvantibus* cu antibiotice, cu antimicotice, cu corticosteroizi sau imunosupresive sau cu antimitotice. Rezultatul va fi neprevizibil și, în funcție de caz, fie favorabil, fie indiferent, fie cu totul defavorabil.

Este greu să se emită păreri și reguli de conduită în aceste tratamente la „întîmplare” sau la „noroc”, care sunt instituite la inspirația sau fantezia acelor care le prescriu.

3.3.5. Doza de administrat

Doză de atac sau de încărcare, doză de întreținere. Doză pe 24 de ore, doză unitară, doză totală.

Alegerea dozei de antibiotice depinde, în primul rînd, de antibioticul ales și de felul infecției tratate. Doza trebuie astfel potrivită, încit să poată asigura, la nivelul conflictului dintre germen și macroorganism, un nivel de antibiotic eficace (NEI supraunitar), fără să depășească nivelul maxim tolerat (nenociv). Acest nivel trebuie să poată fi menținut un timp suficient de lung pentru obținerea efectului terapeutic. Pentru obținerea efectului terapeutic este nevoie, de obicei, să se obțină în organism un nivel antimicrobian activ, care să intreacă de cel puțin 4—8 ori concentrația minimă inhibitorie (CMI), de preferință și concentrația minimă bactericidă (CMB). Se pare însă că, prin creșterea acestui nivel la peste 50—1000 de ori concentrația minimă bactericidă (care se poate obține, uneori), șansele de vindecare nu cresc în aceeași măsură (poate chiar dimpotrivă).

Pentru mai toate antibioticele și chimioterapicele, doza maximă tolerată întrece abia de 2—3 ori doza minimă activă (mai ales față de germenii gramnegativi). Pentru penicilina, cefalosporine și rifampicină (aceste antibiotice fiind în general foarte bine suportate și aproape

lipsite de toxicitate), doza maximă (mai ales față de germenii grampozitivi) poate fi de peste 100 de ori mai mare decât doza minimă eficace în unele infecții cu germeni foarte sensibili (vezi tabelele : II, pag. 88 ; V, pag. 114 ; IX, pag. 130 ; XII, pag. 140 ; XIII, pag. 150 ; XIV, pag. 156).

Doza de „atac“ sau de „încărcare“. În general, tratamentul se începe cu o doză mare (doză de „atac“ sau doză de „încărcare“), capabilă să umple organismul cu antibiotice în aşa fel, încât să se obțină, într-un timp scurt, nivelul eficace dorit. Fac excepție cazurile în care trebuie să se înceapă cu doze mici, aproape inactive antimicrobian, pentru a testa sensibilitatea sau toleranța bolnavului față de antibiotic, în cazurile în care există riscul unei reacții de tip Herxheimer sau de declanșare a unui soc toxic, prin eliberare de endotoxină, ca în cazul febrei tifoide grave, tratate de la început cu o doză mare de cloramfenicol.

Doza de întreținere menită să mențină nivelul dorit trebuie astfel potrivită, încit să înlăciască antibioticul eliminat sau inactivat. O doză prea mică duce la scăderea treptată a nivelului, una prea mare duce la o acumulare, eventual periculoasă prin depășirea nivelului tolerat și prin apariția de fenomene toxice.

Inactivarea și mai ales eliminarea antibioticelor sunt subordonate anumitor factori, în parte variabili ai macroorganismului.

La nou-născut și mai ales la prematuri, atât funcțiile metabolice de acetilare, de detoxificare etc. cît și funcția de eliminare biliară, și mai ales renală, sunt deficitare și de aceea calcularea dozelor de antibiotic în funcție de greutatea corporală, de talie sau de suprafață corporală, nu sunt de multe ori mulțumitoare. Mai mult, absorbția intestinală la nou-născut este diferită de cea a adultului și din această cauză, administrarea orală a unor antibioticice, practic neresorbabile din intestin la adult, pot fi absorbite în doze nocive la copilul mic.

Cloramfenicolul la nou-născut și mai ales la prematur, se elimină greu, se conjugă incomplet în ficat, ceea ce duce la creșteri anomal de mari ale cloramfenicolemiei, producindpareză cu distensie abdominală, vărsături, hipotermie, culoare cenușie a pielii (sindromul „gris“), colaps și moarte. Din această cauză, la prematuri nu se va administra cloramfenicol decât în doza de 25 mg/kilocorp, iar la nou-născut doza nu poate depăși 50 mg/kilocorp.

De asemenea, s-au observat niveluri sanguine anormal de mari și fenomene toxice, după administrarea de sulfamide, streptomycină și alte antibiotice. Eliminarea penicilinelor (penicilină G, meticilină, oxacilină, ampicilină) făcindu-se încet la copilul nou-născut, se pot obține niveluri suficient de mari, chiar dacă se răresc administrările la 6—8 și chiar 12 ore.

În insuficiența eliminării renale (fie prin leziune renală, fie prin oligurie de altă natură), antibioticele și produsele lor de metabolism

pot persista vreme mai îndelungată în organism, lungindu-se astfel timpul de injumătărire.

Spre deosebire de mai toate antibioticele (ca penicilină, ampicilină, meticilină, cefaloridină, tetracicline, macrolide, oligozaharide etc.), cefalotina, oxacilina și, în mai mică măsură, cloxacilina și rifampicina degradându-se relativ repede în organism, nu produc de obicei, chiar în caz de insuficiență renală, niveluri periculoase.

Pentru antibioticele cu eliminare renală, eliminarea lor se face, mai mult sau mai puțin în aceleasi condiții, ca și epurarea renală a creatininei și din această cauză se poate spune că, dacă coeficientul de epurare a creatininei la unii bolnavi este doar 50%, 25% sau 10% din cel normal, și timpul de injumătărire a acestor antibiotice se va lunge de 2, de 4 sau de 10 ori.

Foarte numeroasele accidente ototoxice cu antibioticice oligozaharide sau aminoglicozide s-au produs la bolnavi tratați cu doze uzuale, dar la care eliminarea renală era deficitară. De aceea, trebuie întotdeauna în timpul tratamentelor cu antibiotice, controlată diureza, ureea în singe sau mai bine creatinina sanguină și, la nevoie, și nivelul de antibiotic obținut în singe.

Dacă în cazul unei insuficiențe renale de eliminare se produc niveluri periculoase de antibiotic, acestea pot fi deseori reduse prin hemodializă. Streptomicina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, cicloserina, tetraciclină și cloramfenicolul pot fi epurate în acest fel, în timp ce meticilina, polimixina și lincomicina mult mai greu sau chiar de loc. Penicilina și carbenicilina, fiind practic lipsite de toxicitate, pot fi utilizate aproape fără grija în caz de insuficiență renală.

Ca regulă generală, în caz de insuficiență renală se va rări ritmul de administrare, scăzindu-se totodată doza zilnică de întreținere, în special pentru antibioticele nefro- și ototoxice. O serie de antibiotice, cum ar fi polimixina, colistina, kanamicina și alte antibiotice oligozaharide sau aminoglicozide, amfotericina B, în mai mică măsură chiar și cefaloridina și meticilina, pot fi uneori nefrotoxice, producind albunuri, hematurie sau accentuând leziunile renale preexistente.

În *insuficiența de eliminare biliară* la bolnavii cu icter, macrolide, tetraciclinele, novobiocina, acidul fusidic și mai ales rifampicina se acumulează în singe realizând niveluri deosebit de mari, uneori periculoase și chiar poate hepatotoxică.

La femeile gravide, se vor evita pe cât posibil administrarea de antibioticice relativ toxice și care ar putea avea un efect teratogen sau ar putea influența în mod nefavorabil dezvoltarea embrionului sau a copilului (tetracicline, cloramfenicol, acid nalidixic, trimetoprim, rifampicină etc.). În timpul alăptării, trebuie să se țină seama de antibioticicele care trec în lapte. De teamă acestor efecte nedorite, se poate uneori renunța la un antibiotic, dar în nici un caz nu se va recurge la un tratament cu doze sub limita activității.

Doza de atac (de încărcare) poate, uneori, fi administrată sub forma unei doze unice. De cele mai multe ori, doza de încărcare trebuie administrată în mai multe prize în decursul primelor 6—12 ore. În general mărimea unei doze este limitată de posibilitatea de a suporta această doză (toleranță locală, durere, grețuri sau vârsături) și mai ales pericolul de a produce niveluri de vîrf, periculos de înalte. De exemplu, dacă doza zilnică de streptomycină și mai ales de kanamicină sau gentamicină se administrează într-o singură injecție, se obține repede în singe un nivel periculos de mare pentru că peste 8—10 ore nivelul să scadă sub limita minimă eficace.

Modul în care se divide doza pe 24 de ore, atât doza de atac cât mai ales doza de întreținere, în doze unitare repetitive depinde de iuțeala de eliminare-inactivare a medicamentului (timp de înjumătățire = T_{50}) și va condiționa ritmul de administrare (vezi mai jos).

Doza totală de antibiotic va fi de preferință cât mai mică, dar totuși suficient de mare pentru a obține vindecarea. Ea poate fi micșorată, dacă apar fenomene toxice, de toleranță gravă și fenomene alergice. Administrări repetitive cu același antibiotic favorizează, cu timpul, apariția fenomenelor alergice (de ex., la penicilină) sau a fenomenelor toxice (de ex., alterări medulare și tulburări sanguine după cloramfenicol).

Vom da cîteva exemple: penicilina poate fi administrată continuu sau discontinuu, timp de cîțiva ani, cu tot pericolul crescind al alergiei, dacă trebuie să se facă o profilaxie a infecțiilor streptococice, la bolnavii cu cardită reumatismală. Streptomicina poate fi administrată la tuberculoși timp de 4 luni (120—150 g). Pentru cloramfenicol trebuie evitate doze globale de peste 24—30 g!, pentru kanamicină doze globale de peste 10 g și tratamente mai prelungite de 8—15 zile. Acidul nalidixic în doză de 6—4 g/24 de ore, precum și nitrofurantoina în doze de 300 mg/24 de ore nu trebuie administrate peste 10—15 zile, după care trebuie scăzută simțitor doza pe 24 de ore.

3.3.6. Ritmul administrărilor

Intervalul dintre prize. Doza de medicament pe 24 de ore este divizată în prize mai puține (administrate la intervale mai mari) sau, dimpotrivă, în prize mai numeroase, mai mici (administrate mai des), după cum medicamentul poate fi suportat și după cum eliminarea (și inactivarea) lui se face mai încet sau mai rapid (vezi timp de înjumătățire = T_{50}). De exemplu, penicilina G cu eliminare rapidă, se administrează la intervale mai apropiate, în timp ce antibioticele cu eliminare mai înceată pot fi administrate la intervale mai mari: tetraciclina la 6 ore, metaciclina la 8 ore, asocierea de trimetoprim + sulfametoxazol

(Septrin), ca și doxicilină și sulfametina la 12 ore, rifampicina la 24 de ore, sulformetoxina (Fanasil), ca și sulfonele la intervale de o săptămână. În insuficiență renală, după cum s-a arătat într-un capitol anterior, se produce o lungire a timpului de injumătățire, ceea ce trebuie să determine mărirea intervalului dintre administrări.

În unele cazuri, se urmărește (și se și poate obține) un nivel bactericid care poate să fie activ, chiar dacă el este menținut scurt timp (de ex., penicilina în infecții cu streptococ betahemolitic grup A) sau care să rămână activ prin impregnarea germenului (de ex., streptomicina și rifampicina pe bacilul tuberculos). În aceste cazuri, se pot mări dozele unitare și intervalele dintre doze. Astfel, în infecții benigne cu streptococ betahemolitic se poate administra cîte 400 000 u. de penicilină la 8—12 ore; în infecții tuberculoase se pot administra cîte 1 g streptomycină + 10 g PAS + 500 mg H.I.N., toate în același timp, la 24 de ore interval.

3.3.7. Calea de administrare

Calea de administrare este aleasă în funcție de felul antibioticului și de forma de prezentare (antibiotic de administrare orală, intramusculară, intravenoasă etc.), în funcție de gravitatea cazului, de posibilitățile de administrare la bolnavul în cauză (dacă are vene accesibile, mase musculare utilizabile pentru injecții, dacă poate înghiți, dacă nu varsă sau are diaree etc.) și în funcție de comoditatea de administrare.

Calea intravenoasă în perfuzie continuă este calea cea mai rapidă, cea mai eficace și care permite menținerea constantă a unei concentrații optime (peste nivelul minim activ și cît mai apropiat de nivelul maxim tolerat, netoxic). Bineînțeles, în aceste cazuri trebuie ținut seama de eventualele incompatibilități între antibiotic și solvenți (vezi cap. 3. 3. 3.) și de cantitatea totală de apă și săruri, care se introduce în organism cu ocazia acestor perfuzii. Perfuziile continue de durată lungă (2—6 săptămâni) expun la incidente și accidente vasculare și, mai ales dacă nu se respectă *măsuri deosebit de severe de asepsie*, expun la flebite septice cu germenii rezistenți la antibioticul utilizat (de ex., infecții locale și sistémice cu piocianic și cu *Candida albicans*).

Administrarea intravenoasă discontinuă asigură niveluri mari de antibiotic la început, dar care scad repede după terminarea injecției (de ex., dacă după o injecție intravenoasă cu penicilină, nivelul de injumătățire este de 20 de minute, însemnează că la 3 ore după injectarea a 100 000 000 u. de penicilină nu rămîne în singe decit un nivel corespunzător unei cantități de sub 400 000 u.).

Calea intramusculară asigură o absorbție mai înceată, dar relativ completă (dacă nu sînt la locul injecției țesuturi mortificate, necroze, scleroze, abcese aseptice sau septice, datorite unor injecții repetitive cu antibiotice iritante sau prea concentrate). La copilul mic, cu țesutul muscular nedezvoltat, administrarea intramusculară este deseori dificilă sau chiar contraindicată.

Calea subcutanată este contraindicată din cauza rezorbției inegale și nesigure și din cauza fenomenelor dureroase și iritative locale.

Calea orală este, de obicei, comodă și mai ușor acceptată de bolnav, dar deseori este mai nesigură, deoarece necesită, pentru o serie de antibiotice, o condiționare specială pentru a le masca gustul dezagreabil sau amărăciunea excesivă și pentru a feri antibioticele mai labile de acțiunea inactivatoare a sucurilor digestive (în special de aciditatea gastrică).

Iuțeala și proporția absorbției de antibiotic din tubul digestiv depinde de felul antibioticului, de starea de golire sau de plenitudine a tubului digestiv, de felul alimentelor aflate acolo, de motilitatea și capacitatea secretorie a tubului digestiv și de acțiunea, uneori inactivatoare, a florei saprofite intestinale. Toți acești factori pot prezenta variații individuale destul de mari. O serie de antibiotice (oligozaharide, aminoglicozide, polimixina etc.), administrate pe cale orală, nu se absorb, de obicei, decât într-o proporție minimă exercitându-și acțiunea antimicrobiană numai asupra conținutului intestinal. La copilul mic și la adultul care prezintă ulcerații intestinale întinse, se pot produce totuși absorbții neprevizibile de mari cu consecințe toxice periculoase.

Pentru antibioticele absorbabile, nivelurile sanguine vor fi rezultatul dintre rația de absorbție și rația de eliminare-inactivare în unitatea de timp (antibioticele care se elimină repede trebuie administrate pe stomacul gol, pentru ca absorbția să fie cât mai rapidă; antibioticele, care se elimină încet pot fi administrate și o dată cu alimentele).

Unele antibiotice ca pristinamicina (Piostacin), spiramicina (Rovamycin), demetyl-tetracicline, metaciclina, doxiciclina, minociclina și rifampicina nu pot fi administrate decât pe cale orală. Pentru tetraciclină și cloramfenicol calea de elecție este calea orală, în timp ce antibioticele oligozaharide, aminoglicozide și polimixinele administrate oral, după cum s-a arătat, nu se absorb decât în cantitate mică.

În privința cloramfenicolului, rezultatele cele mai bune se obțin cu cloramfenicol-bază, administrat pe cale orală (rezorbție rapidă, difuziune bună, niveluri sanguine și tisulare mari); palmitatul de cloramfenicol are o absorbție mai puțin sigură și cu variații individuale mai mari în funcție de detalii de condiționare și de activitatea enzimelor intestinale, capabile să scindeze acidul palmitic de cloramfenicol. Succinatul de cloramfenicol administrat parenteral trebuie și el să suferă o transformare enzimatică în ficat, pentru a deveni activ și, din această



cauză, efectul terapeutic este mai nesigur, decât dacă se utilizează administrarea orală.

Administrarea locală de antibiotice (pe plăgi, mucoase, tegumente, seroase, intracavitare, în colecții purulente, intrarâhidian etc.) permite obținerea locală a unor niveluri maxime. Utilitatea acestui mod de administrare este însă limitată la o acțiune în suprafață. Multe antibiotice nu pătrund în profunzimea țesuturilor infectate, iar acțiunea lor este limitată de toleranța locală (mai ales pe unelă țesuturi și, în special, pe meninge și pe sistemul nervos) și de pericolul de alergizare (mai ales în administrarea cutanată și pe mucoasele respiratorii — în aerosoli — și mai puțin pe cale intramusculară, intravenoasă sau digestivă).

În capitolul 4. I. se indică, pentru fiecare antibiotic, calea de administrare care poate fi utilizată.

3.3.8. Relații între doză, cale, ritm și nivelurile de antibiotic

Relațiile dintre nivelurile obținute și modul de administrare a medicamentelor au fost (și mai sunt încă) determinate în mod experimental.

O serie de cercetători au căutat să elaboreze și să folosească unele formule și modele matematice menite să optimizeze tratamentele, în sensul obținerii unui efect antimicropian maxim, fără ca nivelul de antibiotic să treacă de nivelurile maxime tolerate și fără ca ele să prezinte oscilații nedorite.

Acste formule sunt utile cercetătorilor, care vor să introducă un nou antibiotic în terapeutică și care trebuie să indice regulile generale de administrare ale acestuia. Cercetătorul trebuie să dispună de metode precise de determinare a datelor care intră în formulă (procent de absorbție, spații de difuziune, procent de cuplare cu proteinele serice, timp de înjumătățire etc.). El trebuie să aibă la dispoziție, o mașină de calcul pentru rezolvarea ecuațiilor care intră în modelul matematic.

În practica spitalicească, în unele cazuri grave, este uneori util să folosim formule mai simple. Astfel, în administrări discontinue, pentru a obține recreeșterea nivelului de antibiotic la nivelul atins de către doza de încărcare trebuie să folosim, spre pildă, ca doză de întreținere jumătate din doza de încărcare, dacă administrările dozelor de întreținere se fac la T_{50} și trei sferturi din doza de încărcare, dacă administrările se fac la T_{75} (bineîntelese, în primul caz nivelurile oscilează între un maxim și jumătatea lui, iar în al doilea între nivelul maxim și sfertul lui).

Acste aprecieri însă nu devin valabile decât după un oarecare timp necesar stabilirii unui partaj între spațiul intravascular și spațiul extravascular, ceea ce se întâmplă în decurs de aprox. 4 ori T_{50} .

În cazul perfuziilor intravenoase continue, concentrația de antibiotic din singe (exprimată în mcg/ml) este aproximativ egală cu doza de medicament administrat în unitatea de timp, exprimat astfel:

$$\frac{\text{mg/min}}{10} \times T_{50} \text{ (in minute)}$$

În cazul concret al unui bolnav, se poate folosi T_{50} al antibioticului respectiv, aşa cum este notat în literatură (vezi tabelele de la cap. 4. 1.), dar corectat în funcție de coeficientul de epurare renală a creatininei. Dacă acest coeficient la bolnavul nostru este normal, redus la 50%, la 20% sau chiar la 10% vom socoti T_{50} la valoarea normală sau înmulțit cu 2, cu 5 sau chiar cu 10.

Vom da exemplul unui bolnav imaginär, care suferă de o infecție sistemică cu piocianic ($CMI = 100$ mcg/ml carbenicilină), având un coeficient de epurare a creatininei de 40% din normal. La acest bolnav, T_{50} pentru carbenicilină, în loc de 60 de minute, că ar fi valoarea normală, va fi de 150 de minute ($60 \times 2,5$). Echilibrul în organism se obține după 10 ore de perfuzie (4×150 de minute); iar dacă se injecteză carbenicilină 15 g/24 de ore (aprox. 6 g în 10 ore, adică 10 mg/minut) se realizează un nivel de aprox. 150 mcg/ml, ceea ce este abia suficient pentru a avea un NEI supraunitar, mai ales dacă se ține seama că carbenicilina este cuplată 20% cu proteinele serice. Dacă se utilizează gentamicina (T_{50} normal = 150 de minute), doză de 240 mg/24 de ore (0,167 mg/minut), la bolnavul nostru cu un T_{50} de aprox. 380 de minute, se vor realiza probabil niveluri de 6,2 mcg/ml, adică suficiente, de exemplu pentru un proteu cu un $CMI = 2,5$ mcg/ml, dar insuficiente pentru un piocianic cu un $CMI = 10$ mcg/ml.

În practica spitalicească, mai ales în cazurile banale, medicul practician se va orienta pe criterii clinice, iar numai în cazurile grave (de ex. în endocardite), el va determina NEI și NEB la diferite intervale de timp, pentru a-și putea eventual corecta tratamentul (vezi cap. 4. 2. 3.), mai bine decit pe baza formulelor matematice, care dau deseori o falsă impresie de precizie științifică.

Cu căt nivelurile de eficiență sunt, mai mari, cu atât tratamentul antimicrobian are mai multe șanse, din punct de vedere teoretic, să fie mai activ. Niveluri de eficiență subunitare indică în mod teoretic ineficacitatea tratamentului. Din aceste motive, este mai realist, la un anumit bolnav, să nu se exprime nivelul de antibiotic numai în concentrații medicamentoase (mcg/ml), dar mai ales în nivel de eficiență față de germeñul în cauză. De altfel, lăsat să urce în aer, un anumit număr

3.3.9. Durata tratamentului

Tratamentele vor fi în general scurte în bolile acute, suficient de lungi pentru a permite vindecarea, dar nu prea prelungite pentru a nu perturba mult flora saprofită. Tratamentele vor trebui prelungite în bolile subacute sau cronice, deoarece altfel nu duc la vindecare sau expun bolnavul la recăderi (uneori tardive și — ceea ce este mai grav — cu germeni rezistenți).

Durata tratamentului a fost, pentru multe afecțiuni, stabilită pe baza experienței acumulate în decursul timpurilor. Vom da cîteva exemple :

Tratamente ultrascurte („minut“). Se administrează toată doza terapeutică în cîteva minute ($1/4$ — $1/2$ de oră). Aceste tratamente ultrascurte au fost utilizate, cu peste 80—90% succes, în blenoragia de primoinfecție, acută și recentă (în primele 12—24 de ore) la bărbat.

Tratamente scurte („de atac“). Administrarea dozei totale terapeutice se face în decurs de 24 de ore. Aceste tratamente scurte au fost utilizate, cu peste 80% succes, în dizenteria actuală de primoinfecție la adult, și poate cu mai puțin succes în tratamentul unor streptococii acute benigne (angine streptococice, tratate cu o singură injecție de 2 400 000 u. de penicilină-depozit).

Tratamente de 6—12 zile. Acestea sunt utilizate în multe infecții bacteriene acute benigne.

Tratamente de cîteva săptămâni sau luni. În meningitele pneumococice tratamentul trebuie să dureze 2—3 săptămâni; în endocarditele subacute durează 4—6 săptămâni; în infecțiile cronice urinare și bronhice 6—12 luni (și uneori și mai mult); în tuberculoză durează 12—18 luni. Experiența a arătat că tratamentele mai scurte dau un procent mai mic de vindecări și că recăderile sunt mai frecvente.

În general, tratamentul durează pînă la vindecarea clinică (și bacteriologică) a bolii și cîteva zile după aceea.

Tratamentele vor fi intrerupte dintr-o dată, fără o scădere treptată a dozelor, sub doza minimă activă.

3.4. Urmărirea bolnavului

Urmărirea bolnavului și studiul evoluției bolii (în mod spontan sau sub influența tratamentului) constituie una din sarcinile importante ale medicului tratant. Această urmărire este indispensabilă pentru a putea aprecia pas cu pas, nu numai evoluția bolii către vindecare, către

cronicizare sau către înrăutățire, dar și pentru a depista că mai curind eventualele complicații, care se pot produce (afectarea unor țesuturi sau organe importante, localizări noi ale infecției în cauză, apariția unor suprainfecții etc.). Urmărirea bolii și a manifestărilor ei majore, permite totodată să se aprecieze eficiența tratamentului urmărit.

În general, atenția medicului trebuie să fie îndreptată pe următoarele 5 puncte:

a) *Starea generală*, senzoriul, tonicitatea, apetitul etc. sunt ușor de urmărit și de cea mai mare însemnatate, deoarece traduc în general mersul general al bolii.

b) *Febra și frisoanele* sunt, de obicei, semne deseori fidele ale infecției. Bineînțeles, trebuie să se facă distincția (nu totdeauna ușoară) între febra septică și frisonul cu febră după perfuzia intravenoasă a unui lichid cu pirogeni, între febra medicamentoasă, care poate apărea după o antibioticoterapie — meticilină, novobiocină, streptomycină etc. — mai ales dacă antibioticoterapia se prelungeste peste 8—14 zile. De asemenea, nu trebuie să ne lăsăm înșelați de scăderea artificială a febrei prin unele medicamente antitermice, prin corticoterapie, prin creșterea ureei la bolnav sau atunci cind bolnavul intră în colaps.

c) *Simptomele caracteristice bolii* în cauză sau a *atingerii organice precumpanitoare*, ca spre pildă urmărirea tusei și expectorației în afecțiunile respiratorii; a diareei și a scaunului în afecțiunile digestive; a diurezei și a aspectului urinii în infecțiile urinare; a surgerilor purulente în infecțiile unor mucoase; evoluția imaginilor radiologice, dacă acestea evidențiază o leziune a unui organ sau țesut etc.

d) Urmărirea cantitativă și calitativă, macroscopic, citologic, microbiologic și cultural a *produselor patologice*. Ultimele două investigații permit să se aprecieze persistența, scăderea, dispariția sau înlocuirea florei microbiene patogene în cursul bolii și sub influența tratamentului. Insistăm asupra importanței unei aprecieri cantitative privind flora patogenă și asupra aspectului ecologic de coexistență bacteriană în cazul infecțiilor mixte sau de schimbare de floră în timpul unui tratament cu antibiotice.

e) Urmărirea *constantelor biologice*, ca numărătoarea și formula leucocitară, viteza de sedimentare a hematiilor, ureea sanguină și urinară, glicemia, etc. și, dacă este cazul, urmărirea probelor funcționale.

Medicul nu trebuie să se lase înșelat, în cazul unei infecții grave, cu supurație și necroză, de o scădere înșelătoare a numărului de leucocite după instituirea unui tratament cu antibiotice.

De asemenea, el trebuie să judece cu simț critic (dar cu prudență) o creștere a leucocitozei în cadrul unei corticoterapii, care se poate produce și în lipsa unui proces infecțios.



3.5. Supravegherea și adaptarea tratamentului

În primul rînd, aceasta se face urmărind bolnavul. Medicul trebuie să se asigure, în primul rînd, dacă bolnavul primește efectiv antibioticele prescrise și dacă respectă întocmai prescriptiile privind dozele, orele de administrare, iar — pentru antibioticele administrate oral — și raportul cu mesele. Multe eșecuri aparente ale tratamentelor se datorează acestor cauze: neglijență în administrare din partea personalului sanitar sau neluarea medicamentelor — justificat sau nejustificat — din partea bolnavului (grețuri, vârsături, idei preconcepute etc.).

În al doilea rînd, dacă medicul nu are încă dovada clinică a eficacității tratamentului (și această dovadă este mai ales importantă în boalile grave sau cu evoluție înceată), trebuie să se asigure că antibioticele pot fi decelate în singele și în urina bolnavului și că ele au atins sau depășit în organism nivelurile "minim" active față de germenul în cauză. Pentru aceasta se vor doza antibioticele în singe (urină) sau (și) în alte produse patologice ale bolnavului (secreții, scurgeri, colecții, revârsate, bilă, scaun, L.C.R. etc. în funcție de localizarea infecției), sau se vor determina direct nivelurile de eficiență inhibitorie (NEI) și nivelurile de eficiență bactericidă (NEB) în aceste produse. Este bine ca aceste determinări să se facă atât atunci cînd se ating nivelurile maxime, cît și atunci cînd există niveluri minime (vezi „Niveluri“ la cap. 1. 3. 3.; pentru tehnică vezi cap. 4.2.3.).

Dacă cu tratamentul prescris nu s-a atins un NEI supraunitar, înseamnă că tratamentul este probabil inutil și că el trebuie să fie readaptat (prin mărirea dozelor sau prin scurtarea intervalelor dintre administrări) sau trebuie schimbat cu desăvîrșire.

În al treilea rînd, trebuie urmărite unele efecte nedorite sau periculoase ale tratamentului: fenomene de iritație, de intoleranță, fenomene toxice sau alergice, precum și apariția unui dismicrobism supărător sau periculos (această urmărire se face clinic și prin laborator, prin cercetarea microscopică, și eventual prin culturi din produse patologice).

3.6. Cauze de insucces

Pentru conducerea judicioasă a tratamentului este important să se studieze cauzele de insucces, atunci cînd acestea există. Dacă insuccesul terapeutic se datorează leziunilor organice sau unui dezechilibru organic sau tulburărilor în bună funcționare a unui organ sau sistem, atunci mărirea dozei de antibiotic sau schimbarea antibioticului nu poate rezolva problema; în acest caz se va insista asupra tratamentului fiziopatogenic.

De asemenea, dacă insuccesul terapeutic se datoră schimbările florii patogene, disparației germenului primitiv și apariției unui al doilea *germen de suprainfecție*, rezistent la antibioticul utilizat în mod primitiv (ceea ce se intimplă deseori în cursul "uhor" tratamente prelungite cu antibiotice), menținerea tratamentului și mărirea dozei de antibiotic nu poate avea decât un efect negativ, favorizând infecția secundară.

Insuccesul terapeutic poate fi datorat și unei rezistențe dobândite a germenului în cauză, față de antibioticul utilizat (rezistență de transfer de la flora conlocuitoare sau mai degrabă selecția mutanțelor rezistente).

Schimbarea florii patogene, rezistența de transfer și selecția mutanțelor rezistente pot constitui probleme importante în tratamentul unor infecții (mai ales prelungite) ale căilor respiratorii, digestive, urogenitale, în unele endocardite, în septicemii etc.

Acste situații se produc mai des în infecțiile mixte, în infecțiile cavităților naturale populate cu o floră saprofită mixtă sau în infecțiile unor focare, care au legătură directă sau indirectă cu exteriorul.

Mai toți germenii pot deveni, mai mult sau mai puțin repede (zile, săptămâni, luni, ani) rezistenți la antibioticele și chimioterapicele, cu care au intrat în contact în mod repetat. În privința speciilor bacteriene, rezistența se instalează mai repede la germenii care se multiplică mai repede, sunt mai puțin pretențioși și se pot ușor adapta la condiții diferite de mediu. În general, germenii gramnegativi sunt mai puțin sensibili la antibiotice și la chimioterapice, ei se adaptează mai repede, au o ratie de mutanțe mai mare și devin astfel mult mai repede rezistenți decât germenii grampozitivi. Dintre germenii grampozitivi, stafilococul ocupă un loc aparte prin marea lui posibilitate de a deveni rezistent la toate antibioticele. În ceva mai mică măsură, bacilul Koch are și el aceeași insușire, nefavorabilă pentru bolnav.

Din punct de vedere istoric, prin introducerea treptată a "diferitelor medicamente antimicrobiene, au început să apară (mai întâi la bolnav sau în jurul său, în unitățile sanitare, apoi la populația din jur) un număr crescind de tulpi rezistenți (streptococ, stafilococ, pneumococ, gonococ, meningococ etc., rezistenți la sulfamide, apoi la penicilina G, apoi la meticilină, apoi la cefalosporine etc.).

In tabelurile : II, III, IV, V, IX, XI, XII, XIII, XIV din cap. 2.2.3. se redau, doar ca valoare orientativă pe germeni și antibiotice, procentul tulpiilor sensibile, observate de diversi autori.

La introducerea în practică a unui antibiotic nou, mai toate tulpiile sălbaticice cu aceeași sensibilitate. Pe măsură ce antibioticul este utilizat pe scară mai largă și pe mai mult timp apar din ce în ce mai multe tulpi cu o rezistență mai mare sau chiar se poate observa o adeverată scindare în două : tulpi (din ce în ce mai puține), care rămân sensibile și tulpi (din ce în ce mai numeroase), care sunt mult mai rezistente. Fenomenul se poate urmări grafic (fig. 8).

In privința antibioticului, penicilinile naturale și cele semisintetice, ca și cefalosporinele permit, în general încet selecționarea de mutante rezistente (deloc sau foarte încet pentru streptocoul betahemolitic din grupa A; mai repede, dar totuși încet, pentru stafilococ și sensibil mai repede pentru bacili gramnegativi). Rezistența se instalează mai repede la eritromicină, tetraciclină și alte antibiotice și foarte repede la majo-

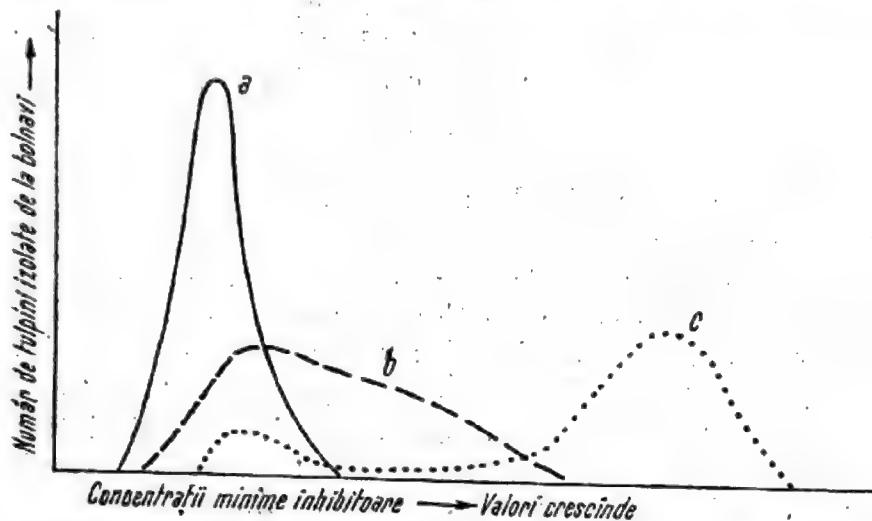


Fig. 8. — Distribuția germenilor în funcție de sensibilitatea lor la antibiotice. **a** — sensibilitate mare și uniformă la începutul introducerii în practică a unui nou antibiotic; **b** — sensibilitate mai redusă; **c** — sensibilitate disociată, după utilizare îndelungată de antibiotic.

ritatea antibioticelor oligozaharide, la novobiocină și rifampicină (vezi cap. 4.I., tabelele referitoare la antibiotice).

În practică, în orice infecție cu *stafilococ* sau cu *bacili gramnegativi* (mai ales colibacil, klebsiele, aerobacter proteu, piocianic etc.), antibioticule sunt obligatorii, deoarece greu se poate prevedea sensibilitatea germenilor la diferitele antibiotice, mai ales dacă bolnavul provine dintr-un mediu sanitar unde se utilizează pe scară largă, de mult timp, multe feluri de antibiotice.

În tuberculoză, actualmente (și din ce în ce mai mult în viitor), există șanse de a întâlni tulpini primitiv rezistente la cel puțin unul dintre tuberculostaticele majore și, din această cauză, terapia cu 3 sau mai multe antituberculoase este indispensabilă, pentru a fi sigur că cel puțin 2 sau mai multe substanțe sunt active față de tulpina în cauză.

În gonococie, pneumonie, meningite cu neisserii și alte afecțiuni, deși numărul tulpinilor rezistente este în creștere relativ lentă, se poate de obicei, cu multe șanse de succes să se înceapă un tratament rational, chiar fără a aștepta antibiograma, urmând însă ca la primul semn de insucces sau de îndată ce apare rezultatul antibiogramei, tratamentul să fie modificat în consecință.

Pentru prevenirea rezistenței (sau întârzierea apariției ei), se preconizează următoarele măsuri, care trebuie să rămână mereu în mintea medicilor :

— Restricția la maximum a utilizării antibioticelor, restricția numărului de antibiotice utilizate în același timp în unitate și eventual ierarhizarea unităților sanitare, cu limitarea antibioticelor ce pot fi folosite acolo. Instituirea și respectarea strictă a regulilor antiepidemice : orice bolnav care elimină germeni și este tratat cu antibiotice trebuie considerat contagios pentru anturaj, atât pe cale aerogenă, cât și prin produsele sale și mai ales prin persoanele și obiectele cu care intră în contact. El poate transmite germeni rezistenți, care cu timpul să creeze grave probleme terapeutice și antiepidemice. Exemplul tuberculozei și exemplul infecțiilor stafilococice sunt grăitoare în această privință.

„Rotația“ antibioticelor, adică utilizarea pe timp relativ scurt (de ex., un an) numai a unor antibiotice, pentru ca într-o perioadă ulterioară să se utilizeze alte antibiotice. În acest fel, se frinează deseori instalarea rezistenței bacteriene într-o unitate spitalicească.

Nici una dintre aceste măsuri nu poate rezolva problema germenilor rezistenți. Cu cât se utilizează mai multe antibiotice, cu atât se vor răspândi mai mult tulpini rezistente.

— Diversificarea tratamentelor, adică utilizarea mereu de noi antibiotice. Metoda, deși eficace în unele împrejurări, nu poate fi recomandată pe scară mare, deoarece, pe de o parte, apariția antibioticelor noi, utile, fără rezistență încrucișată cu antibioticele utilizate anterior, este mult mai lentă decât dezvoltarea rezistenței bacteriene și pe de altă parte, permite răspândirea de tulpini multirezistente, ceea ce duce în scurt timp la probleme grele de terapie, la probleme de aprovizionare și de buget, practic nerezolvabile.

— Combinarea de antibiotice a fost dezvoltată în cap. 3.3.3. Ea este justificată în tuberculoză și în infecții grave stafilococice, unde într-adevăr asigură în mod simțitor întârzierea selecției de mutante rezistente (vezi și „Stafilococ“ și „Tuberculoza“ în cap. 2.2.3.).

3.7. Motive de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu antibiotice este întrerupt în trei situații : *bolnavul s-a vindecat*; tratamentul este *inutil* (dovezi : clinică, paraclinică și de laborator), fie inactiv, fie nu permite obținerea în plus a niciunui ciștiș (ca în unele infecții cronice sau la unii purtători de germeni); tratamentul este *nociv* (dovezi : clinică, paraclinică și de laborator), apărind fenomene grave de intoleranță, flebite medicamentoase, fenomene toxice sau alergice grave, boală prin antibiotice sau boală post-antibiotice (ca în unele cazuri de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și, poate, în unele cazuri de poliarterită sau capilarită).

3.8. Consecințele antibioticoterapiei (asupra individului, anturajului și colectivității)

Utilizarea antibioticelor s-a extins în decursul ultimelor decenii „în pată de ulei”, de la cîteva cazuri grave de infecții, la un procent din ce în ce mai mare de bolnavi, indirect la persoane sănătoase (de ex., în paste de dinți, produse cosmetice, gumă de mestecat etc.), la animale bolnave (pentru a le vindeca de infecții), la animale sănătoase (pentru ca să crească mai repede), la produse alimentare de tot felul (pentru a le mări conservabilitatea și a masca alterarea lor prin germenii de putrefacție, fermentație sau mucegaiuri).

Această utilizare largită de antibiotice are o serie de consecințe pentru individ, pentru anturaj și pentru societate.

Individual (bolnavul) care este tratat, poate să prezinte o schimbare a bolii: vindecare, transformare dintr-o boală gravă într-o benignă sau dintr-o boală acută într-o subacută, o infecție mascată latentă sau chiar cronică sau dintr-o infecție cu tendință naturală către supurație, într-o celulită nesupurativă, eventual cu evoluție scleroasă. De asemenea, am arătat că utilizarea de antibiotice poate produce o agravare a bolii printr-o reacție de tip Herxheimer.

Sub influența antibioticelor se produce o schimbare a florei microbiene: persistența de mutante rezistente, selecția de germenii rezistenți, înmulțirea de infecții de tip nou (infecții respiratorii, septicezii, meningite cu bacili gramnegativi, infecții digestive cu stafilococ, infecții sistemică cu *Candida* etc.).

Utilizarea de antibiotice duce la schimbarea florei saprofite din căile respiratorii superioare, din tubul digestiv și din porțiunea inferioară a căilor urogenitale. Dezechilibrele biologice din tubul digestiv pot duce la tulburări de nutriție, cu avitaminoză din grupul B, carenează de vitamina K, acid folic, tulburări în coagulare și în concentrația complementului seric. În intestin, se selecționează germenii cu factor transmisibil de rezistență (factor R), care pot juca un rol considerabil în modul de a reacționa la antibiotice al viitoarelor infecții.

După utilizarea de antibiotice se produce, de obicei, o schimbare a florei saprofite cu dispariția germenilor sensibili și persistența celor rezistenți. Aparent, individual este sănătos, dar într-un echilibru instabil, deoarece în loc de echilibru biologic normal, cu care specia omenească s-a învățat în decursul veacurilor, el trebuie să conviețuiască cu o floră nouă, care poate deveni, mai ușor, o floră condiționat patogenă. Se pare că din aceste motive, copiii, care niciodată nu au intrat în contact cu antibioticele, fac în decursul anilor, mai puține infecții, decât cei tratați mereu cu antibiotice.

S-a arătat într-un capitol precedent că administrarea de antibiotice la femeile gravide sau la cele care alăptează, poate avea repercușiuni și asupra embrionului sau asupra copilului.

Utilizarea antibioticelor la bolnavi are repercușiuni și în jurul lor, prin răspindirea, deseori latentă, de tulpi microbiene rezistente (colibaciș cu factor R, stafilococ producător de penicilinază, tulpi rezistenți de pneumococ, neisserii, piocianic și proteu, bacili tuberculoși rezistenți la tuberculostatice etc.).

Bineînțeles, această situație schimbă potențialul morbid și epidemiologic al anturajului și al colectivității.

În sfîrșit, utilizarea largă a antibioticelor în scopuri extramedicale duce, pe de o parte, la alergizarea unei mase din ce în ce mai mare de persoane (care, cu ocazia unei îmbolnăviri ar putea face un accident anafilactic grav la instituirea unui tratament cu antibiotice), iar, pe de altă parte, la răspindirea de germenii rezistenți (salmonele, brucele, listerii, Coxiella burnetii etc.).

Este posibil ca în viitor să mai asistăm și la alte situații, astăzi încă necunoscute sau nebănuite, care să fie consecința tardivă a antibioticoterapiei.

Bibliografie selectivă*

(Partea practică operativă terapeutică)

1. Axline S. G., Yaffe S. J. și Simon H. J. — Clinical pharmacology of antimicrobials in premature infants, *Pediatrics*, Springfield, 1967, 39, 97.
2. Balș M. — Introducere în studiul bolilor infecțioase. Ed. medicală, București, 1958.
3. Banks D. C., Cawdrey H. M., Yates D. B., Harries M. G., Kidner P. H. — Infection from intravenous Catheters, *Lancet*, 1970, I, 443.
4. Barber M., Dutton A. A., Beard, M. A., Elmes P. C. și Williams R. — Reversal of antibiotic resistance in hospital Staphylococcal infection, *Brit. med. J.*, 1960, I, 11.
5. Barrett F. F., Eardley W. A., Yow D. M., Leverette H. A. — Ampicillin in the treatment of acute supurative meningitis, *J. Pediat.*, 1966, 69, 343.
6. Braun W., Taugner M., Schutz R. — Berufsbedingte Kontaktkzene bei Arzten und Krankenpflegerpersonal durch Ampicillin, *Theor. d. Gegenw.*, 1969, 108, 250.
7. Brumfit W., Percival A. — Antibiotic combinations, *Lancet*, 1971, I, 387.
8. Curelaru I. — Administrarea de antibiotice la bolnavii cu insuficiență renală acută și cronică în oligurie, *Med. internă (Buc.)*, 1970, 567.
9. Detti L. — Konzentrationsbegriff in der Chemotherapie, *Arzneimittel Forsch.*, 1961, 11, 861.
10. Detti L. — Zur Pharmakokinetik der Chemotherapeutika, *West. dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1968, 74.

* Vezi și nota de subsol de la pag. 28.

11. Dettli L., Spring — Zur Verteilung des Sulfametoxypirazin (Kelfizin = Longum) zwischen Serum und Liquor des Menschen, *Helv. Phynil Acta*, 1964, 22, 112.
12. Dost F. H. — „Grundlage des Pharmakokinetik“, ed. a II-a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
13. Garrett E. R. — The application of analog Computers to Problems of Pharmacokinetics and Drug Dosage, *Antibiotic et Chemotherapy Advances*, 1964, 12, 149, Karger, Basel/New York.
14. Hoffler D., Koeppe P., Schreter K., Opitz A. — Die Dosierung intravenös applizierten Dicloxacillin bei normalen und eingeschränkter Nierenfunktion, *Arzneimittel-Forschung*, 1969, 19, 1508.
15. Hovard C. W., Gavrod L. P., Waterworth P. M. — Deaf or Dead? *Brit. med. J.*, 1959, 1, 688.
16. Kriegstein J. — Zur Plasmaprotein bindung von Arzneimittel, *Klin. Med.*, 1969, 1 125.
17. Kunin C. M. — Pharmacology of Antimicrobials in Modern Treatment, Ed. L. Rantz, Hoeber, New York, 1964.
18. Kunin C. M. — Clinical pharmacology of new penicillins, *Clin. Pharmacol Therapy*, 1966, 7, 180.
19. Kunin C. M., Finland M. — Restriction imposed on antibiotic therapy by Renal Failure, *Arch. intern. Med.*, 1959, 104, 204.
20. Kunin C. M., Wilcox C., Najarin A., Finland M. — Susceptibility and Cross Resistance of Bacteria to Four Related Antibiotics, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1958, 99, 312.
21. Manz R. și colab. — Infektionsproblem in einer intensivpflegestation, *Anestesist*, 1970, 19, 105.
22. Martin R. — Comment traiter par les antibiotiques, Ed. Flammarion, Paris, 1953.
23. Martin R., Chabbert Y., Sureau B. — Les associations d'Antibiotiques, *Presse méd.*, 1953, 61, 168.
24. Martindale W. — The extra Pharmacopoeia, ed. a XXV-a, Ed. Todd, London Pharmaceutical Press, 1967.
25. Mortimer P. R., Mackil D. B., Haynes S. — Ampicillin Level in Human bile in the presence of biliary tract Disease, *Brit. med. J.*, 1969, 3, 86.
26. Naumann P. — Zur Behandlung bakterieller Infektionen mit Kombinationspräparaten von Streptomycin und Penicillin, *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 91, 1 152.
27. Nyhan W. L. — Toxicity of drugs in the neonatal period, *J. Pediat. (St. Louis)*, 1961, 59, 1.
28. O'Grady F., Brown W. R. L., Gaya H., Mackintosh I. P. — Antibiotic level on continuous intravenous infusion, *Lancet*, 1971, II, 209.
29. Orr J. S., Schimmins J., Spiers C. F. (1969) — Method for Estimation individual Drug-dosage Regimens, *Lancet*, 1969, II, 771.
30. Planelies H., Haritonova A. — Fenomenele secundare ale antibioterapiei infecțiilor bacteriene (traducere), Ed. medicală, București, 1963.
31. Scholtan N. — Die Bindung der Sulfonamide an Eiweiss-Körper, *Arzneimittel Forsch.*, 1965, 15, 1 433.
32. State D. — Bazele teoretice ale practicei asocierei de antibiotice, *Viața med.*, 1971, XVIII, 147.
33. Von Harnack G. A. și colab. — Klinische experimentelle Untersuchungen zur Arzneimitteldosierung in Kindersalter, *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 89, 2 321.

34. Von Harnack G. A. și colab. — Des Oxacillin Blutspiegel in der ersten drei Lebensmonaten, *Dtsch. med. Wschr.*, 1965, **90**, 1433.
35. Walter A. M., Heilmeyer L., Otten H., Plempel M. — Antibiotika Fibel, ed. a III-a, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.
36. Watt P. J. — The control of Chemotherapy, Ed. Livingstone LTD., Edinburgh and London, 1970.
37. Yaffe S. J. și Back N. — Neonatal pharmacology, *Pediat. Clin. N. Am.*, 1966, **13**, 527.

4. Partea tehnică*

4.1. Date privitoare la antibiotice și chimioterapice

4.1.1. Clasificare

Pentru medicul practician, distincția care se făcea înainte între chimioterapice și antibiotice nu mai are astăzi decit un interes istoric.

În ultimii 35 de ani, numărul chimioterapicelor și al antibioticelor a crescut în mod considerabil. Din cele cîteva zeci de mii de antibiotice și din cele cîteva zeci de mii de chimioterapice, care au trecut cu succes etapa experiențelor de laborator, multe sute au intrat în practica spitalicească, unele substanțe fiind cu totul noi, iar altele numai modificări ale unor substanțe deja cunoscute. Toate acestea sunt prezentate sub diferite forme și au primit mii de denumiri comerciale deosebite. Mai mult, o serie de preparate comerciale conțin două sau mai multe substanțe, fie sub formă de amestec, fie sub forma unor legături electrovalente, ușor disociabile în tubul digestiv.

Pentru ca medicul practician să se poată descurca printre noianul de denumiri și insușiri diferite ale tuturor acestor substanțe antimicrobiene, el ar trebui să aibă la dispoziție o clasificare utilă, care să-i servească de călăuză în alegerea judicioasă a substanțelor antimicrobiene.

Prima acțiune, indispensabilă pentru a evita o serie de confuzii și inconveniente, este aceea de a utiliza întotdeauna (de preferință în exclusivitate) denumirea comună internațională (D.C.I.), recomandată de O.M.S. și de marea majoritate a farmacopeelor. Dacă se utilizează o denumire comercială, ea va fi însoțită de indicativul ® (Registred, adică înregistrat). Astfel, se va folosi, de exemplu, denumirea de rolitetraciclină (D.C.I.) sau sinonimele comerciale Reverin®, Solvocilin®).**

* Date rezumative care nu înlocuiesc manualele de specialitate și nici măcar prospectele care întovărășesc diferite antibiotice.

** În text, s-a utilizat întotdeauna denumirea comună internațională (D.C.I.) a antibioticelor și chimioterapicelor. Denumirile comerciale sunt scrise întotdeauna între paranteze, cu majusculă la prima literă, iar cele fabricate în țara noastră sunt scrise și cu litere cursive.

Clasificarea practic utilă a antibioticelor nu a fost rezolvată satisfăcător și trebuie să ne mulțumim cu o împărțire totdeauna criticabilă, care folosește un criteriu sau altul. Astfel, pentru mulți autori este greu să nu folosească la început o înșușire cronologică în ordinea descoperirilor, începând cu sulfamidele și apoi cu penicilina, streptomicina etc., dar apoi această ordine nu mai are nici un interes, practic. De asemenea, nu are nici un interes, pentru medicul practician, o clasificare chimică (destul de dificilă și greoale la un moment dat) și nici o clasificare bazată pe locul sau locurile (deocamdată precizate) de acțiune, din intimitatea fenomenelor biochimice și biofizice, care se petrec la nivel molecular în interiorul bacteriilor.

Înșușirea alfabetică, pe care o folosim la indexul alfabetic, este indispensabilă pentru a ne putea informa, repede și ușor, asupra unui antibiotic al cărui nume este cunoscut (eventual indicat de antibiogramă). Medicul practician însă este, de obicei, pus în situația să aleagă un antibiotic, nu după numele său (pe care uneori nici nu-l cunoaște), dar după înșușirile lui, pe care trebuie să le folosească în acțiunea terapeutică. Vom încerca o clasificare în acest sens știind însă că ea este foarte departe de a putea fi acceptată de către toată lumea.

De multe ori, am fost nevoit să folosim unele licențe nu totdeauna bine justificabile. Multe antibiotice sau chimioterapice încadrate într-o categorie, ar putea fi plasate într-alta sau în mai multe categorii în același timp. Altele poate nu se potrivesc bine cu nici una din categoriile propuse.

Totuși clasificarea pe care o propunem, deși criticabilă, ar putea fi utilă.

Antibioticele și chimioterapicele, prin felul și spectrul lor de acțiune, le împărțim în 12 categorii mari, și anume :

a) *Substanțe bacteriostatice cu spectru larg* (cocci și bacili grampozitivi și gramnegativi și bedsonii). În această categorie intră familia sulfamidelor, cloramfenicolul și familia tetraciclinelor (ultimele două sunt active și față de rickettsii și de unele spirochete).

b) *Substanțe bactericide cu spectru larg*. În această categorie intră familia oligozaharidelor, trimetoprimul, familia cefalosporinelor, o subfamilie a penicilinelor (tip ampicilină, carbenicilină) și rifampicina.

c) *Substanțe cu acțiune precumpăratoare pe cocci și bacili grampozitivi și cocci gramnegativi*. În această categorie intră familia penicilinelor și a cefalosporinelor, familia macrolidelor și a „rudelor” lor, lincomicina, pristinamicina, novobiocina (+ eventual substanțe din categoria a și b).

d) *Substanțe cu acțiune precumpăratoare pe bacili gramnegativi*. În această categorie intră familia oligozaharidelor și a „rudelor” lor, ca polimixine, colistină (+ eventual categoria a și b).

- e) Substanțe cu acțiune antistafilococică (vezi grupa c, eventual grupa a și b) + subgrupa penicilinelor rezistente la betalactamază (tip meticilină, oxacilină, cloxacilină etc.) + fucidina, vancomicina (și lizostafina?).
- f) Substanțe pentru infecții urinare (vezi grupele a, b, d) + compuși de nitrofurani, acid nalidixic, metenamină și „dezinfecțante“ urinare (Urovalidin) etc.
- g) Substanțe pentru uz local (pe tegumente, pe mucoase, în tubul digestiv, plăgi infectate, intrarahidian) vezi și grupele b, c, d, e, ; vezi „Meningite“, la cap. 2.2.3. și tab. VI, la pag. 120) + neomicină, framicetină (Soframycin), gentamicină, tirotricină, xantociclină, guanotiazona Faringosept, Iversal), nitrofurani, clorhexidină, hexaclorofen, nitrat de argint etc.
- h) Substanțe pentru infecții tuberculoase și lepră. Streptomycină (vezi și „Familia oligozaharidelor“), PAS, H.I.N., rifampicină (vezi „Tuberculoza“ și „Lepra“ la cap. 2.2.3., vezi cap. 4.1.12.).
- i) Substanțe pentru infecții cu spirochete și treponeme (vezi „Sifilis“, la cap. 2.2.3.).
- j) Substanțe antifungice (vezi cap. 4.1.13.).
- k) Substanțe antivirale (vezi cap. 4.1.14.).
- l) Substanțe antiparazitare (vezi cap. 4.1.15.).

Aproape jumătate dintre antibioticele și chimioterapicele de uz curent, pot fi încadrate în cîteva „familii“ și „rudele“ lor.

Înțelegem prin familii acele antibiotice care au comun următoarele caractere : o parte importantă din formula chimică ; însușiri antimicrobiene ; fel de acțiune (bacteriostatic sau bactericid) ; spectru de acțiune asemănător ; viteză și tip de selecție a mutantelor rezistente ; rezistență încrucișată completă, parțială sau într-o singură direcție (ceea ce se limitează necesitatea de a face antibiograme separate pentru fiecare dintre membrii familiei) ; nu prezintă (de obicei) rezistență încrucișată față de membrii altor familii (se exceptează situația specială a transmiterii unui factor R de polirezistență între germenii conlocuitorii) ; fenomene farmacologice și de farmacokinezic comune sau asemănătoare (inactivare de către sucuri digestive, posibilitate de resorbție din tubul digestiv, inactivare prin procese metabolice, eliminare pe aceleași căi etc.) ; fenomene de toleranță și toxice de același tip (iritație locală, neurotoxicitate, ototoxicitate, nefrotoxicitate, hepatotoxicitate, fenomene hematologice etc.) ; fenomene alergice încrucișate (sau parțial încrucișate) între membri aceleiași familii (de cele mai multe ori).

Prin „rude“, înțelegem antibiotice a căror structură chimică poate fi eventual deosebită, dar care au în comun cu membrii unei familii una sau mai multe din însușirile de mai sus. Încadrarea unei substanțe printre „rude“ este oarecum arbitrară. Vom da cîteva exemple : trimetoprimal îl considerăm ca o „rudă“ a sulfamidelor, deoarece are o acțiune

asemănătoare și se potențializează reciproc. Antibioticele peptolide, ca lincomicina și pristinamicina, deși de structură chimică diferite, le considerăm „rude” cu macrolidele (sau „false macrolide”), deoarece au un spectru de acțiune asemănător; antibioticele polipeptidice ciclice (polimixina, colistina), deși au structură chimică diferită, le socotim „rude” cu antibioticele oligozaharide și aminoglicozide, având în parte un spectru asemănător, o slabă absorbție intestinală și însușiri toxice asemănătoare.

Cu toate eforturile depuse de către numeroasele echipe de cercetători, se descoperă sau se sintetizează relativ rar noi antibiotice sau chimioterapice într-adevăr utile. Majoritatea noilor preparate nu sunt decât noi membri ai familiilor deja cunoscute.

Pe lîngă antibioticele care fac parte din diferitele familii și dintre „rudele” lor, o serie de alte antibiotice nu pot fi încadrate în familii și trebuie descrise separat.

Redăm mai departe, în mod rezumativ, principalele însușiri (și principali reprezentanți cu particularitățile lor) ale celor 6 familii (fiecare cu „rudele” lor):

A) *Sulfamidele*, nisulfamide, homosulfamide, sulfone și trimetoprim.

B) *Penicilinile și cefalosporinele* cu subfamilii lor.

C) *Oligozaharidele* cu subfamilia streptomicinei, de o parte, și a neomicinei, de cealaltă parte, și „rudele” lor *polipeptidele ciclice* tip polimixine.

D) *Macrolidele*, cu „rudele” lor sau „false macrolide”, ca lincomicina, peptolide ca pristinamicina etc., rifampicinile și novobiocina.

E) *Tetraciclinele*.

F) *Cloramfenicolul*, cu derivații lui.

Spectrul lor de activitate este redat în tabelul XVII.

În continuare vom descrie pe rînd, familia mică a nitrofuraniilor și antibioticele izolate sau în grupuri mici, care fac parte din următoarele grupe: antistafilococice, antituberculoase, grupa substanțelor antimicrobiene utilizate în infecții urinare și infecții locale, în infecții micotice și virale.

4.1.2. Familia mare a sulfamidelor și „rudele” lor

Sulfamide :

Există sute de sulfamide, multe din ele depășite, care ar trebui scoase din uz, altele cu însușiri asemănătoare între ele. Unele sunt mai puțin active, altele de 60—120 de ori mai active. Toate sulfamidele adevarate au același mod de acțiune și sunt antagoniste acidului paraaminobenzoic (și acidului folic). Sunt în parte inactivate de peptone și de produse de metabolism, aflate în focare supurative. Sulfamidele sunt bacteriostatic, nu foarte active (CMI relativ mari, de aprox. 10 ori mai mari ca a majorității antibioticelor.) Persistă din inerție obiceiul (care

TABELUL XVII

Spectrul de activitate al celor 6 mari familiilor (cu „rudole” lor) de antibiotice și chimioterapie

	Coci grampozitivi și bacili gramnegativi	Coci gramnegativi	Hemofili	Bacilisit	Micoplasmă	Coli	Shiile	Salmonele	Klebsiele	Proten	Ploctano	Rickettaii	B. Koch	B. lepre	Toxoplasma și malaria	Actinomicete	Ambro	Spirochete
<i>Sulfamide și „rudole” lor</i>																		
<i>Peniciline și cefalosporine</i>																		
<i>Oligozaharide și polipeptide</i>																		
<i>Macrolide și „rudole” lor</i>																		
<i>Tetraëcline</i>																		
<i>Cloramfenicol</i>																		

ar trebui să dispară) să se exprime concentrația sulfamidelor în organism în mg la 100 ml (însemnat incorect mg%), în loc să se exprime ca și pentru celelalte chimioterapice și antibiotice concentrația în mcg/ml.

Sulfamidele au un spectru de acțiune larg (tabelul XVIII). Rezistența se instalează treptat. Există rezistență încrucișată între toate sulfamidele adevărate (nu față de homosulfamide), dar nu și față de alte antibiotice și, din această cauză, pentru antibiogramă este suficient să se utilizeze o singură sulfamidă, dintre acelea cu activitate mare. La enterobacteriacee poate exista un factor transmisibil de rezistență la sulfamide (și la alte antibiotice). Există o alergie încrucișată între toate sulfamidele adevărate.

Redăm în tabelul XVIII principalele caractere a celor 17 sulfamide mai des citate în literatură, precum și a „rudelor“ lor: nisulfamidele, homosulfamide, sulfonele și trimetoprimul (fiecare substanță are un număr de ordine la care ne vom referi în cele ce urmează).

Sulfamidele diferă între ele ca intensitate de acțiune în funcție de puterea lor de a intra în competiție cu acidul paraaminobenzoic. Aceasta este în bună parte influențată *in vitro* de proporția de sulfamidă legată de proteinele serice (sulfamidă zisă „inactivă“, dar de „depozit“, putind fi mai mult sau mai puțin repede eliberată, de îndată ce sulfamida „liberă“ difuzează sau este fixată pe proteinele bacteriene).

Sulfamidele diferă între ele ca însușiri farmacologice și farmacokineticice (toleranță orală sau parenterală, difuziune, eliminare).

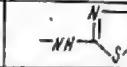
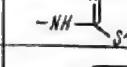
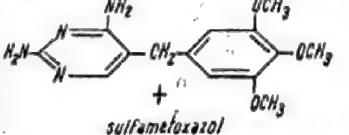
În general, toleranța digestivă este mediocră, fiind mai bună pentru sulfametoxazol (nr.7) — 2-6. Permeabilitatea barierei hematoencefalice sulfadimetoxină, sulfametoxidiazină (însemnate în tabelul XVIII cu numerele 2, 3, 5, 6, 7, 11, 13). Toleranța parenterală intravenoasă este relativ bună pentru sulfatiuree, sulfatiazol, sulfizoxazol. Toleranța intramusculară este mediocră, de evitat; la nevoie se utilizează sulfatiureea și sulfizoxazolul (numerele 3 și 6). Injectarea intramusculară este contraindicată la copiii mici! Administrarea intrarahidiană a sulfamidelor este inutilă și *contraindicată* (sunt iritante, periculoase).

Absorbția intestinală este în general foarte bună, cu excepția unor sulfamide practic insolubile: ftalilsulfatiazol, formosulfatiazol, sulfazalzină (numerele 16, 17, 18).

Nivelul sanguin activ variază între 3 și 16 mg/100 ml: sulfacetamida (nr. 2) — 3-6; sulfadiazina (nr. 9) — 4-6; sulfametoxidiazina (nr. 13) — 8-9; sulfizoxazol (nr. 6) — 10-16; sulfafenazina (nr. 5) — 16; sulfametoxazol (nr. 7) — 17.

Nivelurile în lichidul cefalorahidian după administrarea orală (sau intravenoasă), diferă de la sulfamidă la sulfamidă între 0,1 și 6 mg/100 ml: sulfacetamidă, sulfatiuree, sulfafenazină, sulfizoxazol, sulfametoxazol, (nr. 2) — 1-4; sulfizoxazol (nr. 6) — 1-1,5; sulfadiazina (nr. 9) — 2-6; sulfafenazina (nr. 5) — 0,1; sulfatiazol nr. 4) — 1—3; sulfacetamida crește considerabil în caz de inflamație, ca în meningitele acute.

Familia largă a sulfamidelor și a

Nr.			Acțiune față de sulfanilamida (1)	Legat de proteine %	T ₅₀ ore
1.	H_2N-	$-NH_2$	1	16	13
2.	H_2N-	$-NH-C(=O)-CH_3$	$\times 60$	17	13
3.	H_2N-	$-NH-C(=S)-NH_2$	$\times 32$	7	3-4
4.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-)$	$\times 100$	75	4
5.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}_5\text{H}_5)_2$	$\times 100$	96	10
6.	H_2N-	$-NH-C(=O)-CH_3$ $-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-)$	$\times 64$	85	5-6
7.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_3)$	$\times 125$	65	11
8.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)_2$	$\times 100$	90	6-8
9.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$	$\times 125$	50	17
10.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)_2$	$\times 125$	75	24
11.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	$\times 130$	98	40
12.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	$\times 120$	90	34
13.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	$\times 64$	85	37
14.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	$\times 100 (?)$	cca 90	95
15.	H_2N-	$-NH-N^{\bullet}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	$\times 80$	66	65
16.					
17.	$\text{HO}-C(=O)-NH-$				
18.	$\text{HO}-C(=O)-N=N-$				
19.	H_2N-CH_2-	$-NH_2$			
20.	H_2N-				
21.			$\times 500-1000$		11

„rudelor” lor (caracteres)

TABELUL XVIII

Doză/zi (Incărcare-Întreținere)	Copil (mg/kilocorp)	Observații
Adult (grame)		
8–6	10	<i>Sulfanilamida.</i> Mult depășită; numai interes istoric; etalon de activitate
8–6	10	<i>Sulfacetamida.</i> Activă, bine suportată. Utilizare limitată. Solutie aproape neutru
5–6	10	<i>Sulfatiuree (Badional).</i> Activă, inlocuiește sulfanilureea. Sulfamidă de electricie pentru eliminare ultrarapidă. Solutie aproape neutru, bine injectabilă
6–8	100–300	<i>Sulfatiazol.</i> Foarte activ, eliminare rapidă. Solutie puternic alcalină. Relativ toxic. Depășit
2–1,5	20–40	<i>Sulfafenazina (Orisul).</i> Foarte activă. Eliminare medie
6–4	100–200	<i>Sulfizoxazol (Gantrisin, Neoxazol).</i> Activ, eliminare medie. Solutie injectabilă relativ bine suportată
2–1,5	20–40	<i>Sulfametoxazol (Gantanol).</i> Foarte activ. Eliminare medie. <i>Sulfamidă de electricie</i>
7–6	100–200	<i>Sulfizomidina (Elkosin).</i> Foarte activă. Eliminare medie
7–5	100–200	<i>Sulfadiazina.</i> Foarte activă. Eliminare medie, precipita relativ ușor în urină
4–6	50–100	<i>Sulfamerazina.</i> Foarte activă. Eliminare relativ înceată
2–1	40–100	<i>Sulfadimetoxina (Madribon).</i> Foarte activă, eliminare înceată
2–1	40–100	<i>Sulfametozipiridezina (Kinex).</i> Foarte activă, eliminare înceată. Uneori, accidente alergice și eritem exsudativ polimorf
1,5–0,5	20–10	<i>Sulfametozidiazina (Sulfamelin, Dulana, Bayrena).</i> Foarte activă, eliminare înceată
2–1 pe săptămînă	40–25	<i>Sulfadimetoxipiridazina sau sulformetoxina (Fanasil).</i> Foarte activă. Eliminare ultraînceată
2 pe săptămînă		<i>Sulfametozipirazina sau sulfalen (Kefizina, Longum).</i> Activă. Eliminare foarte înceată
5–8	125	<i>Fthalatsulfatiazol.</i> Practic insolubil. Activitate bună locală în intestin
15–8	125	<i>Formosulfatiazol.</i> Practic insolubil. Activitate foarte bună locală în intestin
4–6–8, apoi întreținere 1,5–3	cca 30	<i>Sulfasalazina (Salazopyrin).</i> Activă local în intestin în rectocolite hemoragice
Local 1–6		<i>Homosulfamidă.</i> Mafenid (Marfanil) Activitate locală foarte bună pe streptococi, anaerobi (și pioctanici). Nu este neutralizată de sucurile tisulare, nici de acă dul paraaminobenzoate
25–150 mg pe săptămînă	14	<i>Sulfone.</i> Sulfona „mămă”. Antilepros. Derivați mono- sau bisubstituiți (utilizare redusă)
4 comprimate (intre 6–12 ani)	2 comprimate	<i>Trimetoprim.</i> Spectru asemănător sulfamidelor, cu care se potențializează, bacteriostatic (și bactericid). Se administrează asociat cu sulfametoxazol (sulfametoxazol 400 mg + trimetoprim 80 mg, într-o tabletă, pentru adulți, și 20 mg trimetoprim + 100 mg sulfametoxazol, într-o tabletă, pentru copii). Practic, amestecul poate fi considerat ca un singur medicament (Septrin, Bactrim), cu efect bacteriostatic și, deseori, și bactericid

Inactivarea sulfamidelor se face prin acetilare, în proporție variabilă: *în singe* — 10%, pentru sulfacetamidă, sulfatiuree, sulfadiazină și sulfadimetoxină (numerele: 2, 3, 9, 11), 15—20% pentru sulfame-toxazol, sulfizoxazol și sulfametoxidiazină (numerele: 7, 6, 13); *în urină* — 20—30%, pentru sulfacetamidă, sulfatiuree, sulfametoxazol și sulfadimetoxină (numerele: 2, 3, 7, 11) și 40—45% pentru sulfadiazină și sulfametoxidiazină (numerele 9, 13).

Eliminarea se face *prin urină*, în parte sub formă activă, în parte sub formă acetilată (vezi mai sus); pot produce cristalurie (pericol de hematurie și blocare renală), mai ales pentru sulfamidele care se administrează în cantități mari, de ex. sulfatiazol, sulfadiazină (numerele: 4, 9), mai ales dacă nu se asigură o *diureză mare* (1,5—31), de preferință alcalinizând urina (sulfamidele au o solubilitate mai mare în urina alcalină).

Sulfamidele pot fi împărțite, în funcție de viteza de *eliminare renală*: sulfamide cu eliminare ultrarapidă (sulfatiuree, la nr. 3); sulfamide cu eliminare rapidă (sulfatiazol, la nr. 4); sulfamide cu eliminare medie (sulfafenazină, sulfametoxazol, sulfizomidina, la numerele: 5, 7, 8); sulfamide cu eliminare relativ înceată (sulfame-toxipirazina, la nr. 15); sulfamide cu eliminare lentă (sulfamerazina, sulfadimeroxina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxidiazina, la numerele: 10, 11, 12, 13); sulfamide cu eliminare foarte înceată (sulfametoxipirazina la nr. 15; și sulfamide cu eliminare ultraînceată (sulfadimetoxipiridazina la nr. 14).

Sulfamidele se mai elimină (cu concentrare) prin bilă și se reabsorb din tubul digestiv, mai ales cele cu eliminare înceată (de ex. sulfadimetoxipiridazina și sulfametoxipirazina la nr. 14 și 15).

Rareori sulfamidele dău *accidente hematologice* (inclusiv accidente hemolitice și granulopenii), foarte rareori dău *accidente neurologice* (și nevrite, dacă se injectează în vecinătatea unui nerv).

Sulfamidele prezintă *alerghie încrucișată* între toate sulfamidele adevărate. Accidentele alergice sunt relativ frecvente (erupții, accidente hematologice, icter hemolitic etc.), mai ales la sulfamidele care se administrează în doze mari sau acelea cu eliminare încetinită. Mai pot să apară eriteme exsudative polimorfe și sindrom Stevens-Johnson.

În practică, pe lîngă sulfamidele citate în tabelul nr. XVIII, s-au arătat active și unele amestecuri de sulfamide, ca de ex.: sulfamerazină + sulfaproxilină (Dosulfin); sulfaetidol + sulfamerazină (Protocid); sulfatiazol + sulfacetamidă + metilsulfadiazină (Plurisulfan); sarea dintre sulfatiuree și mafenid (Marbadal); sarea dintre sulfatiuree și mafenid + sulfamerazină (Supronal).

„Rude“ ale sulfamidelor :

Sulfasalazina (Salozopyrin), administrată pe cale orală în doze inițiale de 4—6—8 g/zi, la adult, și apoi în doze de întreținere de 1,5—2—3 g/zi, timp de cîteva săptămâni sau chiar luni, are de multe ori

un efect favorabil în colita ulceroasă, dar poate fi greu suportată (cefalee, vărsături, astenie) sau chiar poate produce accidente hematologice (leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică), oligurie și polinevrize.

Hemosulfamide. Mafenid (Marfanil) este utilizat cu succes în infectii locale, plăgi contuze, răni etc., singură sau asociată cu o altă sulfamidă adevărată, de ex., sarea de sulfatiuree cu mafenid (Marbadal) sau mafenid + sulfamerazină + sulfatiuree (Supronal) sau cu un amestec de trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin, Bactrim). Substanța este foarte activă asupra streptococilor, a germenilor anaerobi (clostridii) și, în mai mică măsură, față de piocanic. Amestecurile mai sus citate au un spectru de acțiune mai larg, dar sunt contraindicate în caz de alergie la sulfamide.

Dozele utile variază între 2—5 și 10 g/24 de ore, în aplicația locală în plăgi și chiar intraperitoneal.

Sulfatolamida (Marbadal) este sarea mafenidului cu sulfatiuree și poate fi administrată local în plăgi, în gangrene, peritonite și metrite (intraperitoneal și intrauterin) în doze de 5—15 g/24 de ore.

Trimetoprimul nu este o sulfamidă. Are formula 2,4-diamino-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-pirimidină. Locul de acțiune, în metabolismul bacterian este foarte apropiat de acel al sulfamidelor și anume inhibă dihidrofolat-reductaza bacteriană în concentrații de 100 000 de ori mai mici decât este necesar pentru inhibarea acestei enzime la mamifere, ceea ce îi conferă un index terapeutic deosebit de favorabil. Spectrul de acțiune este asemănător cu acel al sulfamidelor, dar intensitatea de acțiune (exprimată în CMI), deși variază de la o speță microbiană la alta, este în general de 5 ori mai mare. Amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol, în proporție 1 : 5 (80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol pentru o tabletă) (Septrin, Bactrim) arată o potențializare însemnată, cu un efect inhibitor de 3—5 și chiar 10—20 de ori mai mare, având chiar un efect bactericid (CMB = 1—3 ori CMI). Amestecul de mai sus poate fi considerat în practică, de cele mai multe ori, ca un singur medicament și tratat ca atare. Față de neisserii însă, proporția optimă este invers, 3 părți trimetoprim față de o parte sulfametoxazol.

Tulpinile rezistente la unul sau celălalt compus se comportă deseori ca și cind nu s-ar fi administrat decât substanță activă, totuși în peste 40% din cazuri, tulpini rezistente la unul din compuși se arată sensibile la amestec și chiar unele tulpini rezistente la ambii compuși, studiați separat, se pot arăta sensibile la amestecul lor. Foarte rareori, se poate întâmpla și fenomenul invers, o tulpină rezistentă la amestec, poate fi sensibilă la unul din compoziți.

La bolnav, acțiunea amestecului poate fi uneori mai slabă sau mai trecătoare decât era prevăzut, deoarece în organism proporția dintre compoziți se poate schimba din motive de farmacokinezie, distribuție, inactivare, eliminare. De asemenea, se observă că, uneori, germenul în

cauză este sau devine insensibil la sulfamidă, prin prezența de acid paraaminobenzoic, mase mari de țesuturi mortificate sau puroi, sau prin transferul unui factor de rezistență la sulfamide de la alt germene conlocuitor. În aceste cazuri, nu mai rămâne decit acțiunea unică, bacteriostatică a trimetoprimului, față de care germenul poate deveni uneori rezistent.

Medicamentul se administrează pe cale orală în doze de 2—3 tablete la 12 ore interval, la început, timp de 7—10 zile și cîte o tabletă la 12 ore interval, în tratament prelungit de peste 14—30 zile. La copii se utilizează doze de 5—3 ori mai mici. Farmacokinezia trimetoprimului, inclusiv T_{50} , este foarte asemănătoare cu aceea a sulfametoxazolului. Nivelurile antimicrobiene, exprimate în amestec trimetoprim + sulfametoxazol (1 : 5) variază în singe între 4—28 mcg/ml, iar în urină între 50—1 200 mcg/ml. În L.C.R., în caz de meninge neinflamat, trimetoprimul pătrunde foarte puțin, în meningitele acute, însă se obțin de obicei niveluri utile.

Indicațiile majore ale acestui amestec sunt : *infectiile căilor respiratorii* (acute și cronice), *infectiile urinare* (acute și cronice), *febra tifoidă* (unde pare să fie medicamentul de elecție, adică superior cloramfenicolului și ampicilinelor; poate și în tratamentul purtătorilor cronici de bacili tifici), *septicemii* (cu germenii sensibili). În *meningitele acute purulente* rezultatele sunt în general bune, dar numărul cazurilor este încă prea mic, pentru a se putea trage o concluzie definitivă. Recomandăm, din motive de politică a administrării de substanțe antimicrobiene, să se evite utilizarea acestui medicament în infectii digestive banale, în salmoneloze minore și în dispepsii.

Medicamentul este *bine tolerat* de peste 90% din bolnavi. Excepțional, apar reacții cutanate alergice trecătoare (2,4%), tulburări digestive minore (3,5%) și tulburări hematologice trecătoare (0,5%). În anemii și granulopenii de natură infecțioasă, tratamentul cu trimetoprim a dus deseori la vindecarea bolii și indirect la restabilirea tabloului hematologic. La femei însărcinate, care suferă de infectii urinare, trimetoprimul s-a arătat activ, bine suportat și nenociv pentru mamă și copil (se va evita, îtotuși, administrarea de trimetoprim în primele 3 luni de sarcină).

Medicamentul este *contraindicat* la persoane cu alergii la sulfamide, cu insuficiență hepatică și renală severă și cu discrazii sanguine importante, mai ales dacă acestea nu sunt de natură infecțioasă. Deocamdată, nu se va utiliza medicamentul la copii prematuri și în primele săptămâni de viață.

Redăm în tabelul XIX spectrul de acțiune a sulfamidelor și a trimetoprimului (amestecul trimetoprim + sulfametoxazol, în proporție de 1 : 5), cu CMI respective.

TABELUL XIX

Spectrul și intensitatea de acțiune a sulfamidelor, a trimetoprimului și a amestecului sulfametoxazol + trimetoprim exprimate în CMI (între paranteze cifrele extreme)

	<i>Sulfamide</i> (sulfatiazol, sulfametoxazol)		Trimetoprim	Trimetoprim + sulfametoxazol (1:5)	
	CMI mcg/ml	Rezultate clinice	CMI mcg/ml	CMI mcg/ml	Rezultate clinice
Stafilococ	60 (40–80)	Foarte slabe	0,25 (0,15–1)	1,5 (0,5–4)	Deseori foarte bune
Streptococ piogen	30 (10–40)	Bune	0,5 (0,4–1)	1 (0,5–2)	De obicei foarte bune
Streptococ viridans	80 (60–100)	Slabe	0,25	2 (1–4)	Variabile, dar bune
Streptococ fecal (enterococ)	> 100	Rezistent	2 (0,1–4)	5 (1–4)	Variabile, uneori bune
Pneumococ	40 (20–100)	Bune	0,75 (0,5–2)	2 (0,5–4)	De obicei foarte bune
Difteric	> 100	Rezistent	0,4	?	?
Gonococ	40 (5–150)	Variabile, uneori bune	20 (2–150)	4 (2–20)	Variabile, deseori bune
Meningococ	20 (5–150)	De obicei bune	10 (2–32)	2 (2–20)	De obicei bune
H. influenzae	50 (5–> 100)	Variabile	0,5 (0,03–1)	?	De obicei foarte bune
H. pertussis			64 (2–250)	?	?
Colibacil	80 (40–> 150)	Variabile, deseori bune	0,10 (0,05–0,2)	6 (0,5–64)	De obicei foarte bune
Klebsiella	80–> 150	Variabile	0,10 (0,05–0,5)	8 (0,5–64)	De obicei foarte bune
Proteus mirabilis	80– (40–> 150)	Variabile	2 (0,5–5)	32 (10–64)	De obicei bune
Proteu-indolpozitiv	100 (40–> 150)	Variabile	2 (0,5–5)	32 (10–64)	De obicei bune
Ploctanic	200–> 1 000	Rareori bune*	150–> 500	64–> 125	Rareori bune

continuarea tabelului XIX

	Sulfamide (sulfatiazol, sulfametoxazol)	Trimetoprim	Trimetoprim + sulfametoxazol (1 : 5)		
	CMI mcg/ml	Rezultate clinice	CMI mcg/ml	CMI mcg/ml	Rezultate clinice
Salmonella typhimu- rium	100 (50— > 150)	Indoiclinic	0,2 (0,05—1)	2 (0,5—4)	De obicei bune
Tific	80 (40—100)	Rezistent	0,4 (0,2—1)	2 (0,5—4)	De obicei foarte bune**
Shigella	80 (40—150)	Uneori bune	0,5 (0,2—2)	2 (0,5—4)	De obicei bune
Vibrio comma	200 (150—> 150)	Variabile, uneori bune	1 (0,8—2)	2 (0,5—4)	Probabil bune

Observații. În intestin există posibilitatea transferului de la o bacterie la alta a unui factor de rezistență la sulfamide, ceea ce scade sensibilitatea germenului cu un asemenea factor R și la amestecul de trimetoprim + sulfametoxazol. CMI = concentrația minimă inhibitoare (intre paranteze sint valorile extreme).

* Uneori, rezultate bune în tratamentul cu sulfamide adevărate, mai des rezultate bune în tratamente locale cu homosulfamide : mafenid (Marfanil).

**După unii autori, ar fi tratamentul de elecție al febrilor tifoide.

Pentru *antibiograme* este suficient să se utilizeze o singură sulfamidă, de ex., sulfizoxazol (Neoxazol). În plus se va face o antibiogramă la amestecul trimetoprim + sulfametoxazol (Septrin). La nevoie, se face o antibiogramă la mafenid. Antibioograma se face pe medii fără peptonă (de ex., Mueller-Hinton) și cu adăos 5% de sînge lacat de căl.

4.1.3. Familia mare a penicilinelor și a cefalosporinelor

Această familie cuprinde antibiotice relativ labile (mai ales în soluție) și anume penicilinele și cefalosporinele naturale și semisintetice.

Carbenicilina, cefaloridina și cefalexina (substanță) trebuie conservate la rece, iar soluțiile de penicilină G și mai ales de peniciline semisintetice, ca și de cefalosporine, trebuie utilizate în decurs de 2—8 ore, deoarece activitatea lor poate scădea semnificativ în acest răstimp.

Ele au totuși o acțiune puternică bacteriostatică și bactericidă în fază logaritmică de multiplicare bacteriană. Sunt totuși active pe germeni grampozitivi, cocci gramnegativi și pe treponeme; sunt mai puțin active pe germeni gramnegativi. Nu sunt active pe protoplăști sau sfreoplăști, cărora le lipsește membrana bacteriană (locul de acțiune al penicilinelor).

Intensitatea de acțiune, exprimată în CMI este de ordinul 0,01—1 mcg/ml pentru germenii foarte sensibili ; de ordinul 1—10 mcg/ml, pentru germenii moderat sensibili și de ordinul 10—100 mcg/ml, pentru germenii puțin sensibili. (Dintr-o inerție nejustificată mai persistă obiceiul de a se exprima concentrația de penicilină G în unități biologice, în loc de a se exprima în unități ponderale : 1 u. = 0,6 mcg ; 1 000 000 u. = 1 Mega = 600 mg). Activitatea penicilinelor este mai mare în mediu ușor acid (pH 6).

Penicilinele și cefalosporinele pot fi inactivate, în diferite proporții, de acizi (hidroliză acidă) și de unele enzime specifice : betalactamaze (penicilinaze) de diferite proveniențe microbiene (neidentice între ele) și mai rar de amidaze, care pot inactiva atât penicilinele, cât și cefalosporinele. Acestea condiționează în bună parte spectrul antimicrobian.

O penicilinază purificată, care inactivează penicilina, poate fi utilizată în diferite scopuri de laborator și pentru a anula acțiunea penicilinelor în cazul unor accidente alergice.

Rezistența dobândită se stabilește treptat și încet, mai repede pentru bacteriile gramnegative, decit pentru cocii grampozitivi.

Rezistența încrucișată, este uneori parțială și într-o singură direcție între membrii aceleiași familii, dar nu cu alte antibiotice. Deseori, sunt antagoniste cu tetraciclinele, cloramfenicolul, colistina și rifampicina, uneori chiar și cu alte antibiotice (excepțional antagonism chiar între ampicilină și carbenicilină).

Deseori, dar nu întotdeauna, sunt sinergice cu antibioticele oligoharide sau aminoglicozide.

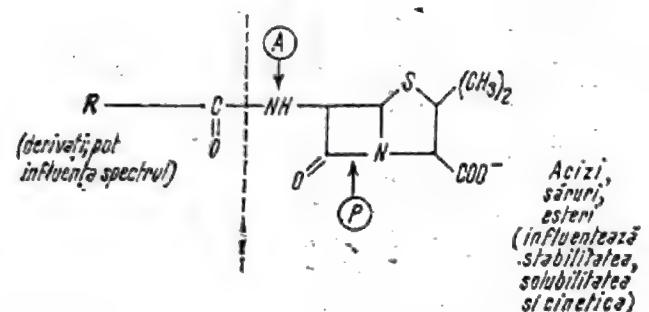
Penicilinele și cefalosporinele pot fi administrate intramuscular, intravenos și unele preparate pe cale orală. Injecțiile intramusculare de penicilină în doze de peste 200 000—400 000 u. (și mai ales dacă penicilina conține impurități sau este dizolvată în mai puțin de 1 ml de fiecare 100 000 u.) sunt dureoase. Injecțiile repetitive, mai ales cu doze mari, produc la locul de injecție noduli, necroze sau abcese sterile (care se pot infecta secundar cu germenii rezistenți).

Perfuziile intravenoase, făcute sub strictă asepsie, sunt bine suportate, dacă nu se depășesc 100 Mega/24 de ore și dacă se utilizează fie numai penicilină G sodică sau penicilină G sodică 96% cu potasică 4%. Utilizarea exclusivă de penicilină G potasică în cantitate mare pe cale intravenoasă este periculoasă (stop cardiac !).

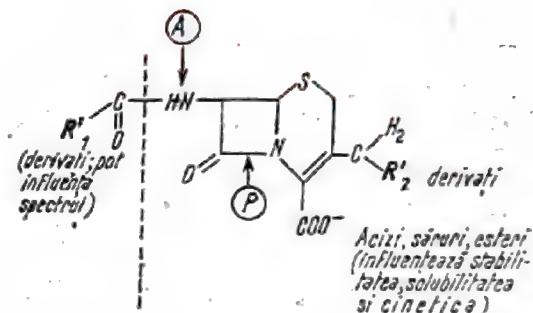
Administrarea orală trebuie neapărat făcută pe stomacul gol (la 3 ore după ultimul prânz și la 1/2 oră înainte de masa următoare), deoarece altfel absorbția este nesatisfăcătoare.

TABELUL XX

Penicilinile și cefalosporinile
Clasificare după structura chimică

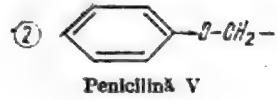
*Acid penicilinamic*

Penicilină (A) – loc de acțiune a amidazel
 (P) – loc de acțiune a penicilinazel

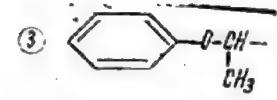
*Acid cefalosporanic*

Cefalosporină

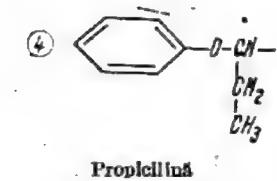
Subgrupa 1: Sensibilitate la penicilinaza stafilococică	Subgrupa 2: Rezistență la penicilinaza stafilococică	Subgrupa 3: ..Spectru larg" (fără acțiune asupra ploclanicului) Subgrupa 4: ..Spectru larg" (cu acțiune asupra ploclanicului)	Subgrupa 5: Cefalosporine rezistente la penicilinazi "Spectru larg"
R	R		R'1 R'2
 Penicillina Q	 Metiillină	 Ampicillină	 Cefalotină (Kefotin)



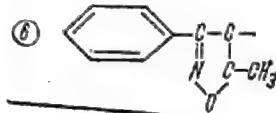
Penicilină V



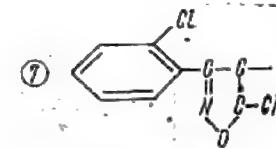
Feneticillină



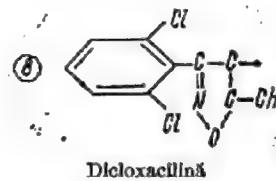
Propicillină



Oxacillină



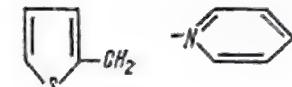
Cloxacillină



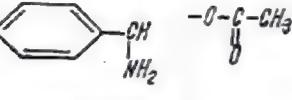
Dicloxacillină



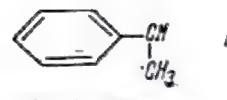
Metilenampicillină



Cefaloridină (Ceporine)



Cefaloglicine



Cefalexină (Ceporex)

(pentru stafilococ)

Resistență încrucișată

- bilaterală { constantă ← →

variabilă ← →

- unilaterală { constantă ● →

variabilă ○ →

subgrupa 3

subgrupele

3-4

*** Anexă la tabelul XX :****Săruri și esteri :**

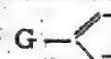
Penicilina G sare de sodiu se elimină rapid. Este cea mai utilizată penicilină, fiind de 5 ori mai puțin dureroasă decât penicilina G sare de potasiu. În doze mari, se recomandă un amestec de penicilină G sare de sodiu (9,6 părți) și penicilina G sare de potasiu (0,4 părți), pentru a păstra între cei doi electroliți aceeași proporție ca în organism. 1 u. = 0,6 mcg ; 1 000 000 u. — 1 Mega = 600 mg.

Procainpenicilina are un timp de injumătățire mai lung decit penicilina G sare de sodiu (acțiune ușor prelungită) la 4—6 ore.

(Efitar) este un amestec de 300 000 u. procainpenicilină cu 100 000 u. penicilină G sare de potasiu.

Penicilina „antihistaminică” (Megacillin) are acțiune prelungită la 12 ore, accidente alergice mai rare și toleranță locală mai bună.

Benzatiopenicilina (*Moldamin*) cu formula :

Penicilină G —  — CH₂—NH—CH₂—NH—CH₂—  — Penicilină G, este o penicilină de depozit. Injectată intramuscular produce niveluri joase, dar susținute : peste 0,02 u./ml cu 600 000 u. timp de 4—6 zile, cu 1 200 000 u. timp de 8—14 zile, iar cu 2 400 000 u. timp de 18—28 de zile.

Calitățile farmacologice (dureri locale și, mai ales, durată de acțiune) depind în mare măsură de dimensiunile particulelor și de modul de condiționare.

Nafcicina, flucloxacilina, ancilina quinacilina au toate o acțiune asemănătoare cu oxacilina, cloxacilina, și dicloxacilina. Utilizare redusă și nu par să prezinte avantaje importante.

Hetacilina se desface în organism în ampicilină (absorbția este ceva mai bună) ; are același procent de legare cu proteinele serice.

Soluțiile de peniciline și cefalosporine sunt puțin stabile și trebuie utilizate imediat sau cel mult după 4—6 ore (12 ore, dacă sunt ținute la 4°).

Administrația intrarahidiană este periculoasă și cea intracerebrală este contraindicată, deoarece produce convulsii (vezi și „Meningite”, la cap. 2.2.3., ca și tabelul XL, la pag. 270).

Nivelurile sanguine pot fi cuprinse între 0,1 și 10 mcg/ml, în tratamentele uzuale și pînă la peste 100—150 mcg/ml, în cursul perfuziilor intravenoase. Niveluri intrarahidiene de peste 8—20 u./ml sunt periculoase.

Eliminarea este foarte rapidă ($T_{50} = 1/2$ oră) sau rapidă ($T_{50} = 1—1,5$ oră), cu concentrare în urină, în cea mai mare parte sub formă activă. Există, de asemenea, eliminare biliară, cu concentrare biliară și reabsorbție intestinală parțială. La nou-născuți, la oligurici, la bolnavii cu insuficiență renală, ca și la persoanele la care s-a administrat concomitant și sulfamide sau aspirină sau, mai ales, probenecid (*Probenecid*), eliminarea renală este stinjenită și se obțin niveluri sanguine mai înalte.

Unele preparate de penicilină-depozit au o resorbție lentă, ceea ce produce niveliuri persistente (dar joase) de penicilinemie.

In general, penicilinile și cefalosporinele (în special, penicilina G, carbenicilina, cefalotina) sunt practic lipsite de toxicitate. Meticilina, ampicilina, cefaloridina au totuși, o oarecare nefrotoxicitate, de care trebuie să se țină seama în cazul tratamentelor masive și prelungite la bolnavi cu atingere renală. Meticilina poate produce hematurie și, mai des decât celelalte peniciline, determină febră medicamentoasă. Ampi-

TABELUL XXI

Clasificarea penicillinelor și a cefalosporinelor după rezistență la acizi și enzime

Sub-grupa	Denumirea	Rezistență la penicilinaze:				Mod de administrare	
		Rezistență la acizi (ad- ministra- re orală posibilă)	stafilococică (activă pe stafilococi producători de penicili- nați)	colibaci- lară (acti- vă pe co- libacili și alii bac. gram- neg.)	ploclanică (activă pe ploclanice)		
1	Penicilină G	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	I.M.; I.V.
	Penicilină V	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Oral
	Feneticilină	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Oral
	Propicilină	Da	Nu (în mică măsură)	Nu	Nu	Nu	Oral
2	Meticilină	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	I.M.; I.V.
	Oxacilină	Da	Da	Nu	Nu	Nu	I.M.; I.V.; Oral
	Cloxacilină	Da	Da	Nu	Nu	Nu	I.M.; I.V.; Oral
3	Dicloxacilină	Da	Da	Nu	Nu	Nu	I.M.; I.V.; Oral
	Ampicilină	Da	Nu	Da	Nu	Nu	I.M.; I.V.; Oral
	Metilenampici- lină	Da	Nu (în oare- care măsură ?)	Da	Parțial (în oare- care măsură ?)	Nu	I.M.; I.V.; Oral
4	Carbenicilină	Nu	Nu	(Da)	Da	Nu	I.M.; I.V.
	Cefalotină	Nu	Da	Da	Nu	Nu	I.M.; I.V.
	Cefaloridină	Nu	Da	Da	Nu	Nu	I.M.; I.V.
	Cefaloglicină	Da	Da	Da	Nu	Nu	Oral
	Cefalexină	Da	Da	Da	Nu	Nu	Oral

TABELUL XXII

Penicilinile și cefalosporinele

Mod de administrare, doze, niveluri

Antibiotic	Cale	Doză/24 de ore		T _{1/2} (ore)	Ritm de administrare	Niveluri (a. sau meg/ml)				Observații
		Adult	Copii (pe kilocorp)			Ser (% legat de proteine)	Urină	Bilă	LCR **	
Penicilină G	I.M.	1–10 Mega	20 000–50 000 u.	1/2	La 3–4–6–8 ore	60–10–0,1 (40–50 %)	60 000–1500–100			Poate produce alergie la toate penicilinile
	I.V.	10–100 ! Mega	20 000–100 000 u.	<1/2	La 6–8 ore sau perfuzie continuă	2 000 ! 10–0,2		30–5–0,1	64 ! 0,5–0,03	
	I.R.	10 000–20 000 u.	1 000–5 000 u.							
Procain-penicilină	I.M.	0,5–1–2 Mega	40 000 u.	3–4	La 6–8 ore	3–0,5				Idem, eventual alergie și la procaină
Penicilină „antihistaminică” (Megacillin)***	I.M.	1–4–16 ! Mega	20 000–40 000 u.	4–5	La 12–24 ore	50 ! 10–5				cca 10 % din nivelul sanguin
Benzatin-penicilină (Moldammin)	I.M.	0,6–1,2–2,4 Mega se repetă la 7–14 zile	60 000 u.	2–4 zile	La 6–14–28 zile	0,25–0,04	cca 16–50 ori concentrația sanguină	cca 1–2 ori concentrația sanguină	0	Pericol de alergie mai mare prin persistența alergenului
Penicilină V	Orală	1–2–6 Mega (1–4 g)	40 mg	3/4–1		10 ! 6–0,5 (55 %)				
Fenetici-lină	Orală	0,5–0,75–1 g	20 mg	1	La 3–6 (12) ore	10 ! 4–1 (80 %)				Cca 10 % din nivelul sanguin
Propicillină	Orală	0,5–2–3 g	30 mg	1		10 ! 7–1 (84) %				



	I.M.	4-6-12 g	100-200 mg	1 1/2	La 4-8 ore La 8-12 ore sau perfuzie continuă	15-5-2 -0,3 (10%)	3 000--120	30--0,4	2!	0,02	Atenție la alergie. Febră medicamentoasă, atingere renală
Meticilină	I.V.			2/3							
	I.R. ¹	10-20 mg	3-5 mg								
	Orală	2-3-6 g			La 6-8 ore La 4-8 ore	0-3-2-0,5					
Oxacilină	I.M.	1-6 g		1 1/2	La 8-12 ore sau perfuzie continuă	(90%)	2 000--100	20-10	0		
	I.V.		40-100 mg	2/3							
	I.R. ¹	5-20 mg	2-4 mg								
Cloxacilină	Orală	1-3-4! g		1/2	La 6-8 ore La 4-8 ore	20-7-2	2 000--100	20-10	0		
	I.M.	1-2-3 g			La 8-2 ore sau perfuzie continuă	(92%)					
	I.V.	1-2-3 g		2/3							
Dicloxacilină	Orală	1-2-4! g		1/2-3/4	La 6-8 ore La 4-8 ore	15-10-2	2 000--100	20-10			
	I.M.	1-2-3! g			La 8-12 ore sau perfuzie continuă	(97%)					
	I.V.	1-2 g		1/2							
Ampicilină	Orală	1-6-10 g		1/2	La 6-8 ore La 4-8 ore	6-3-1	6 000--200	500-1-0,5	30 !-10-0,01		Poate produce albuminurie
	I.M.	1-6 g			La 8-12 ore sau perfuzie continuă	(10-20%)					
	I.V.	1-15 ! g	50-400 mg	1/2							
Metilenampicilină	I.R. ¹	10-30 mg	3-8 mg								
	Orală		50-400								
	I.M.	1-3 g	{50-200	1-2	La 6-8 ore	5-1	?	1 000 !-10-20	?		Probabil poate produce albuminurie

TABELUL XXII (continuare)

226

Antibiotic	Cale	Doză/24 de ore		$T_{\text{1/2}}$ (ore)	Ritm de administrare	Niveluri (u. sau mcg/ml)				Observații
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser (% legat de proteine)	Urină	Bilă	LCR **	
Carbenicillină (Pyopen)	I.M.	5–30 g !	100–400	1–2	La 4–8 ore	300–	3 000–	0,2	?	
	I.V.	6–30–100 ! g	200–500	2/3	La 8–12 ore sau perfuzie continuă	100– 10 (53%)	300			
	I.R. ¹	10–40 mg	5–30 mg						40–10–5	
Cefalotină (Keflin)	I.M.	2–12 g	20–100 mg	1–1 1/2	La 4–6 ore	100 !–				
	I.V.			2/3	La 8–12 ore sau perfuzie continuă	20– 0,5 (60%)	3 000– 300	0,2	0,1–0	Nu este nefotoxic
Cefaloridină (Ceporin)	I.M.		30–50–100 ! mg		La 4–6 ore					
	I.V.	2–4 g	30–50 mg	1–2	La 8–12 ore sau perfuzie continuă	40 !	4 000–	50–20–5		
	I.R. ¹	2–4 g	30–50 mg	3/4	La 8–12 ore sau perfuzie continuă	25–10–5 (15%)	40			Ușoară nefotoxicitate, atenție în caz de lezare renală
Cefaloglicină (depășită)	Orală	1–2 g								
Cefalexină (Ceporex)	Orală	1–4 g	30–50–100 mg	1–1 1/2	La 4–6 ore	25–5–1 (10–20%?)	3 000– 300–50	50–24–2	5–0,5 ?	

* Cifrele din tabel au o valoare orientativă, întrucât timpul de înjumătărire se lungeste în caz de insuficiență renală, iar nivelul care se obține la bolnav poate prezenta variații destul de mari.

** Concentrații mai mari în meningele acute.

*** Conține: penicillină G sodică, clemizole-penicillină (antihistaminică) și lidocaină HCl (anestezic); este nedureroasă și foarte bine suportată chiar în doze mari, intramuscular.

¹ Pentru administrația intrarachidiană, doza din tabel reprezintă cantitatea pentru o singură introducere; la copil, nu reprezintă o doză pe kilocorp.



Scanned with OKEN Scanner

cilina și cefalosporinele, ca și celelalte antibiotice active asupra florei intestinale, pot produce dismicrobisme, care duc la tulburări digestive (diaree etc.).

Alergizarea este relativ frecventă, determinând accidente mortale în aprox. 10^{-7} . Cu cât produsul este mai bine purificat cu atât accidentele alergice sunt mai rare, dar ele sunt totdeauna posibile.

Alergia la penicilină poate fi, de obicei, depistată prin intradermoreacția cu peniciloilpolilizină (PPL), care este relativ fidelă și practic lipsită de pericol.

Pentru antibiogramă, se poate utiliza în practică doar cite un reprezentant din fiecare subgrupă (vezi tabelul XXI), și anume: penicilina G, oxacilina, ampicilina (și carbenicilina) și cefaloridina.

Practic penicilinile pot fi împărțite în subfamilii în funcție de rezistența lor la acizi (ceea ce condiționează posibilitatea unei administrații orale), la betalactamaza stafilococilor (și deci active față de stafilococii producători de penicilinază) și în funcție de lărgirea spectrului lor de acțiune față de germenii grampozitivi și mai ales față de germenii gramnegativi (poate condiționat de diferite feluri de enzime inactivatoare: penicilinază de stafilococ, de colibacil, de *b. piocianic*).

Redăm sub formă de tabele (tabelele XX, XXI, XXII, XXIII), principaliii reprezentanți ai familiei cu insușirile lor cele mai caracteristice.

În concluzie, se poate spune că din familia penicilinelor și a cefalosporinelor, penicilina G este antibioticul de elecție în toate afecțiunile cu stafilococ neproducător de penicilinază, cu streptococ betahemolitic sau cu pneumococ.

Ampicilina are aproape aceeași acțiune, dar este mult mai scumpă.

O acțiune aproape similară o are penicilina V, feneticilina și propicilina, cu observația că, fiind administrate pe cale orală, există o oarecare nesiguranță în privința unei resorbții foarte bune.

Oxacilina, meticilina și cefaloridina sunt antibioticele de elecție în infecții cu stafilococi producători de penicilinază.

Ampicilina este antibioticul de elecție în infecții cu enterococ, cu hemofili (și cu bacil tific). Carbenicilina este indicată în infecții cu pioceanic. Cefaloridina este cefalosporina cea mai activă, dar este relativ nefotoxică, în timp ce cefalotina, mai puțin activă, poate fi administrată în cantități mari, chiar la bolnavi cu rinichi deficitari. Cefalexina este încă mai puțin activă, dar are avantajul posibilității de administrare pe cale orală.

Penicilinale și
Spectrul și Intensitatea

	Penicilina G, V și feneticilina	Propicilina	Meticilina	Oxacilina	Dicloxacilina
Stafilococ penicilinazo-negativ	0,02–0,06	0,06–0,2	1–10	0,3–0,5	0,1
Stafilococ penicilinazo-pozitiv	50–500	10–100	1–10	0,2–2	0,1–5
Streptococ piogen	0,01–0,02	0,03–0,06	0,02–0,03	0,06–0,2	0,1
Streptococ viridans	0,02–0,12	0,12–0,4	0,5–6	1–3	
Streptococ fecal (enterococ)	2–4	3–8	40–100	16–50	25
Pneumococ	0,02–0,04	0,03–0,1	0,2–0,4	0,06–0,2	0,25–0,5
B. difteric	0,01–7				
N. gonorrhoeae	0,01–0,06	0,3–0,5	1–2	3–6	
N. meningitidis	0,02–0,06	0,2–0,5	3–5	1–6	
H. influenzae	0,5–2	5–8	10–50	16–40	
H. pertussis	2–10		16		16
E. coli	50–>500	>500	>500	>500	>500
Klebsiella	5–>500	>500	>500	>500	>500
Proteus mirabilis	4–>500	>500	>500	>500	>500
Proteus indol-pozitiv	>500	>500	>500	>500	>500
Ps. aeruginosa (Picianică)	>500	>500	>500	>500	>500
S. Aertricke	10–50				>500
S. typhi	3–20	>500	>500	>500	>500
Shigella	5–>500	>500	>500	>500	>500

Cifrele tipărite cu **albine** reprezintă antibioticul cel mai activ *in vitro*.

Cifrele tipărite cu *cursive* reprezintă antibioticul eventual util.

N.B. În septicemia experimentală a maimutelor cu stafilococ tip fagie 80/81 (rezistent la penicilina G), oxacilina s-a dovedit mai activă decât cloxaclilina, dicloxaclilina și meticilina, iar cefaloridina – mai activă decât celelalte cefalo-

**cefalosporinice
de acțiune (CMI = mcg/ml)**

TABELUL XXIII

Ampicilină	Metilenampicilină	Carbenicilină	Cefalotină	Cefaloridină	Cefalexină
0,06–0,2	4	0,5–2	0,05–2	0,02–1–6	2–12–50
100	5–100–300	12–50	0,1–1	0,02–1–6	4–20–50
0,02–0,05		0,25–2	0,01–0,5–1	0,01–0,5–1	0,8
0,4–0,2		1,25–5	0,05–10	0,02–1	
1–2	10	50	25–>100	25	100–400
0,02–0,03	0,01	0,5–2,5	0,02–0,1–1–10	0,001–0,02–6	
0,4–0,8		0,5	0,1–1–10	0,6	
0,06–0,5		0,05	0,1–1–10	1–6	0,1
0,06–0,2		0,02	1–6	2–12	
0,2–0,5		0,5	0,5–6–12	16–25	
0,5		0,25			
1–10–>100	5–50–100–500	5–50–>500	2–25–>100	5–10–>100	10–25–>500
5–200	2–100	1–250	2–12–100	10–250	10–25–>500
1–10–100		2,5–5	3–25–100	6–20–50	25–50–>500
100–>500	200	2–20	>100	100	25–>500
>500		50–150	>500	>500	>500
2–100		12	1–8	1–8	
0,2–1	0,5	5			8–16
1–4	0,4	5	6–25	12	

sporine și dectit oxacilina.

4.1.4. Familia mare a oligozaharidelor, aminoglicoizidelor și „rudele” lor, antibiotice polipeptidice ciclice

În această categorie intră, pe de o parte, antibioticele oligozaharide de tipul streptomicenei, iar, pe de altă parte, aminoglicoizidele, de tipul neomicinei, ca : micerina, monomicina, framacetina, paromomicina, kanamicina și gentamicina. Deși mult deosebite din punct de vedere chimic și fără rezistență încrucișată, antibioticele polipeptidice ciclice de tipul polimixinei și colistinei, vor fi studiate aici, deoarece au foarte multe alte caractere importante comune.

Toate aceste antibiotice sunt *stabile* și au o *puternică acțiune bacteriostatică și bactericidă* (în fază de multiplicare și chiar și în fază de lag a bacteriilor în aerobioză, dar nu sunt active sau sunt foarte puțin în anaerobioză sau cind bacteriile se află intracelular).

Antibioticele oligozaharide și aminoglicoizide sunt *mai active la un pH de 7—8* și mai puțin active în mediu acid, în timp ce polimixinele au un pH optim de activitate între 6,5 și 7 și sunt mai puțin active în mediu alcalin. Toate sunt active față de *germeni gramnegativi* (CMI între 1 și 10) și relativ mai puțin active față de germenii grampozitivi (CMI între 2 și 50 pentru antibioticele oligozaharide sau aminoglicoizide); antibioticele de tipul polimixinei sunt practic inactice față de germenii grampozitivi.

Antibioticele oligozaharide sau aminoglicoizide, în special streptomicina și mai puțin kanamicina, ca și celelalte, sunt *active față de bacilul Koch* (de evitat administrarea lor nerațională în afecțiuni de natură neprecizată, posibil tuberculoase). Polimixinele nu au *acțiune antituberculoasă*.

Rezistența dobândită se poate stabili dintr-o dată (într-o/singură treaptă), de pe o generație bacteriană pe alta, pentru streptomicină, mai încet însă pentru kanamicină și gentamicină.

Rezistența încrucișată, uneori într-o singură direcție, există între membrii familiei antibioticelor oligozaharide; între polimixine există o rezistență încrucișată bilaterală.

Nu există rezistență încrucișată între antibioticele oligozaharide și polimixine și nici față de alte antibiotice.

La enterobacteriacee există uneori un *factor transmisibil de rezistență sau de polirezistență*.

Asocierea unui antibiotic oligozaharid cu unul din grupa penicilinelor are, de obicei, o *acțiune sinergică* (sau aditivă), în special față de enterococ.

Există, de obicei, o *acțiune antagonistă* între polimixine și alte antibiotice, în special peniciline, dar deseori chiar și față de antibioticele oligozaharide.

Administrate oral, toate antibioticele din această categorie (oligozaharide și polimixine) își exercită acțiunea numai în interiorul tubului digestiv, deoarece absorbția din intestin este foarte redusă (absorbția este ceva mai bună, și uneori chiar periculoasă pentru antibioticele foarte toxice, la copilul nou-născut sau la bolnavi cu ulcerății intestinale fininse).

Administrate parenteral, aceste antibiotice realizează niveluri sanguine și tisulare active (între 2 și 30 mcg/ml), uneori periculoase (de peste 60—70 mcg/ml pentru streptomycină, de peste 30 mcg/ml pentru kanamicină și de peste 10 mcg/ml pentru gentamicină). Din aceste motive, se recomandă de obicei ca doza pe 24 de ore să fie divizată în 2—4 injecții intramusculare și nu într-o singură (mai ales intravenoasă), care riscă să depășească nivelul maxim tolerat.

Diffuziunea tisulară este mulțumitoare, joasă în bilă și foarte joasă sau nulă în L.C.R., dacă meningele este intact. Toate antibioticele oligozaharide și polimixinele pot fi injectate intrarachidian, dar în cantități mici și cu anumite precauții (vezi și „Meningite“, la cap. 2. 2. 3.; vezi și tabelele: VI, la pag. 120, și XL, la pag. 270).

Eliminarea se face prin urină în concentrații active.

Polimixina A, polimixina B (*Polimixin B sulfat*), polimixina E sau colistina și derivatele lor sulfometilate sunt comercializate sub formă de amestecuri imperfect purificate și, din această cauză, ele sunt titrate în unități biologice: 1 Mega unitate este cuprinsă între 33 și 100 mg (și mai mult) de substanță bază.

Toate antibioticele din această categorie (oligozaharide și polimixine) sunt toxice (neurotoxice, ototoxice, nefrotoxice și uneori pot produce, în administrare locală, o blocare nervoasă a diafragmului). Ele sunt periculoase la oligurici și la bolnavii cu insuficiență renală.

Doza terapeutică este apropiată de doza toxică; toxicitatea lor limitează doza zilnică și doza totală, iar pentru neomicină și framicetină interzic practic administrarea parenterală pentru uz general, ele fiind indicate numai pentru uz local. Toate au un prag toxic sanguin care nu trebuie depășit.

ACESTE ANTIBIOTICE NU TREBUIE ASOCIAȚE ÎNTRE ELE, DEOARECE ÎȘI ÎNSU-MEAZĂ EFECTELE TOXICE, FĂRĂ SĂ CREASCĂ PRACTIC ACȚIUNEA ANTIMICROBIANĂ.

Utilizarea clinică a lor trebuie restrinsă (și controlată), deși spectrul de acțiune este larg și cuprinde stafilococii (rezistenți la penicilină) și mai toți germenii gramnegativi. În multe cazuri grave, oligozaharide sau aminoglicoziile și polimixinele sunt indispensabile.

Pentru antibiogramă, se poate utiliza în practică numai următoarele: streptomycină, kanamicină, gentamicină și colistină (pentru aplicații locale și neomicină). Rezistența la neomicină exclude, de obicei, sensibilitatea la celelalte antibiotice oligozaharide; rezistența la colistină exclude sensibilitatea la polimixină.



Semnalăm în treacăt o sursă de eroare în citirea antibiogramelor cind se consideră un germen sensibil la colistină și rezistent la polimixină, decarece s-au utilizat pentru primul antibiotic discuri a 1 500—6 000 u. și pentru al doilea discuri a 100—300 u.!

Redăm sub formă de tabele (XXIV și XXV) principali reprezentanți din familia oligozaharidelor, cu însușirile lor cele mai caracteristice, aproximativ în ordinea crescindă a toxicității lor (și deseori și a activității lor) și principali reprezentanți ai polipeptidicelor ciclice (polimixine).

4.1.5. Familia macrolidelor (tip eritromicină), a falselor macrolide (lincomicine; sinergistinele tip pristanamicină și rifamicinele) și novobiocina

Macrolidele și o serie de alte antibiotice diferite, denumite poate în mod abuziv „false macrolide“, precum și novobiocina, deși foarte diferite între ele din punct de vedere chimic, vor fi descrise împreună, deoarece au o serie de însușiri comune, și anume: sunt bacteriostatice și condițional bactericide, au un spectru antimicrobian asemănător penicilinelor G, fiind în special active față de stafilococi și față de coci și bacili grampozitivi, față de neisserii și hemofili, și practic fără acțiune asupra bacililor gramnegativi și față de bacilul tuberculos (cu excepția rifamicinelor).

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) sunt cuprinse între 0,03 și 3 mcg/ml, pentru majoritatea germenilor sensibili. Activitatea maximă se face la un pH alcalin (cu excepția novobiocinei). Calea de administrare obișnuită, uneori exclusivă, este calea orală. Nivelurile sanguine sunt, de obicei, sub 20 mcg/ml. Se elimină, cu concentrare prin bilă și ceva mai puțin prin urină. Timpul de înjumătărire (T_{50}) este relativ lung și relativ puțin influențat de integritatea funcției renale.

Rezistența dobândită se instalează în trepte succesive, de obicei intermediar ca tip între penicilină și streptomycină. Toate pot prezenta un oarecare grad de rezistență încrucișată parțială (cu excepția novobiocinei). Asocierile între ele sunt des indiferente sau ușor sinergice, putînd prelungi durata necesară instalării rezistenței. Falsele macrolide au des o acțiune antagonistă penicilinelui.

Toate, cu excepția novobiocinei, sunt relativ mai puțin toxice și alergizante decât majoritatea celorlalte antibiotice.

Macrolidele adevarate au drept caracter chimic comun un inel lactonic macrociclic, de care sunt legate aminozaharuri sau zaharuri neutre. Dintre cele 35 de antibiotice din această categorie, sunt de reținut numai patru care au o activitate mai mare și anume: eritromicina, oleandomicina, spiramicina, carbomicina; restul macrolidelor, ca:

TABELUL XXIV

Familia oligozaharidelor, aminoglicozidelor și polimixinelor
Cale de administrare, doze, niveluri

	Cale	Doză/24 ore		Durata totală de tratament (doză totală)	T ₅₀ (ore)	Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
Streptomycină pantotenat		Cea mai puțin toxică și mai bine suportată dintre streptomicine. Se utilizează singură sau în amestec cu streptomycină sulfat							
Streptomycină sulfat	Orală	1–6 g	50–100 mg	3–6 zile	Se absoarbe foarte puțin				
	I.M.	1–2 ! g (în 2–4 injecții)	10–30 mg	10 zile– 4 luni (120–150 g)		2 1/2 (adult) (4 1/2 sugar)	20 60 ! 40–5	1000– 100	30 ! 1
	I.V.	1–3 g Excepțional, numai perfuzie continuă							10 ! 1–0
	I.R.*	50–100 mg Excepțional	8–10– 50 mg Excepțional	1–5 ! ori					
Dihidro-streptomycină		Cea mai toxică dintre streptomicine (ototoxicitate). Nu se mai recomandă !							
Paromomicină	Orală	1–6 g	50–80 mg	7–10 zile	Se absoarbe foarte puțin				
	I.M.	0,5–1 ! g	20–60 mg			2–1	900–100		

	Cale	Doză 24/oră		Durată totală de tratament (doză totală)	T_{z}^{**} (ore)	Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
<i>Kanamicina</i>	Orală	1-2 g	50 mg			Se absoarbe foarte puțin			
	I.M.	0,5-1 g (în 2-4 injecții)	10-20 mg	8-10 ; 15-20 ; 30-40 zile (10-15-20 g)	4-6	10-30 25-0,5	600-100	8-0	10 !-1
	I.R.*	5-10 mg	2-5 mg	De 1-5 ori					
<i>Gentamicina</i>	I.M.	120-210 mg în infecții sistemică; 50-100 mg în infecții urinare (în 3 injecții)	0,6-0,8 mg	8-10-15 zile (30-40 mg/kilocorp)	2 1/2-4 ore	16 2-1-0,4	40-10	2-1-0	0
	I.R.*	1-3-5 mg	1 mg	De 1-5 ori					
<i>Neomicină (amestec de neomicină A și C)</i>	Orală	4-8-10 ! g	50-100 mg	6 zile-1-2 luni		Se absoarbe foarte puțin 1-0,5 20-10			

<i>Framicetină (Soframicină)</i>	I.M.	Contraindicat						
<i>Neomicină B</i> (Micerin, Monomicin ; amestecuri de compoziție chimică nebine definită, de tipul ne- omicinei)	I.R.*	1—5—10mg	1—2 mg	De 1—5 ! ori	Niveluri utile, dar periculoase uneori			
	Local	Unguent : 50—100 mg Intravezical : 250 000 u. (În 2—3 ad- ministrări)						
<i>Polimixina A</i> <i>Polimixina B</i> (1 Mega U. = 100 mg polimixină B bază)	Orală	400— 600 mg	10—20 mg		Se absoarbe foarte puțin			
	I.M.	100— 200 mg	2—4 mg	3—4 zile	2—4	8 ! 5—1— 0,1	400 ! 100—40	2—0,5 —0,02
	I.R.*	2—5 mg	1—2 mg	De 1—5 ! ori				
<i>Colistină (colimicină)</i> <i>Polimixina E</i> (1 Mega U. ≈ 33—50 mg colistină bază)	Orală	200— 300 mg	3—8—16mg		Se absoarbe foarte puțin			
	I.M..	100— 130 mg	1,5—2 mg	3—4 zile	2—4	2—5—15	100 ! 50—10	2—0,5 —0,02
	I.R.*	0,6—3 mg	0,1 mg	De 1—5 ! ori				

(Continuare tabelul XXIV)

	Cale	Doză 24/oră		Durata totală de tratament (doză totală)	T_{50}^{**} (ore)	Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
<i>Sulfometil-polimixine B și E:</i> polimixin metan-sulfonat ; colistin-metan-sulfonat (1 Mega U. = 80 mg substanță de bază)	Orală	240—320 mg	1,5—3 mg	3—4 zile	3—5	Se absoarbe foarte puțin			
	I.M.	100—400 mg	250 000—50 000 u.			20! 15—5—0,5	100! 50—15	2—0,5 —0,02	2—0,5 —0

* Pentru administrarea intrarachidiană, doza din tabel reprezintă cantitatea pentru o singură introducere; la copil nu reprezintă doza pe kilocorp.

** Cifrele din tabel au o valoare orientativă (mai ales pentru polimixine). Timpul de înjurătărire se alungează considerabil în caz de insuficiență renală (atenție la acumulare — supravegherea diurezei). Nivelurile obținute la bolnavi pot prezenta variații destul de mari.

TABELUL XXV

Antibiotice oligozaharide, amnoglicozide și polipeptide ciclice (polimixine)
Spectru și intensitate de acțiune (CMI=mug/ml*)

	Streptomycină	Paromomicină **	Kanamycină	Gentamicină	Neomicină	Polimixină B	Colistină	Sulfometil-colistină (metansulfonat)
Stafilococ	32	1–10	10	2	2–20 >100	20–200	75–300	>100
Streptococ piogen	25		10–40	3–6	20–40 >100	10– >100	30–50	30–50
Streptococ viridans	12		12	3–12	20–50 >100	30– >100	30– >100	30–>100
Streptococ fecal (enterococ)	10–50		10–50	10–150	40–>100	>100	>100	>100
Pneumococ	25		25	3–6	20–40>100	>100	>100	>100
B. difteric	6	1–6	6		2–10	10		
Gonococ	16	10–15	16	2	10–20 >100	>50		
Meningococ	6		6	12	2–10	100	30	>40
H. influenzae	8		10		10	0,1–4	0,5–1	
H. pertussis	12		4		5	0,1–10		
Colibacil	10–50	3–6–50	10–20	6–12	20	0,1–20	0,1–20	0,1–>100
Klebsiella	25–100	2–>100	15	0,2–8	15	0,1–1	0,1–2	0,1–>100
Proteu	50	3–100	25	3–12	50–100	>100	>100	>100
Piocianic	50–100	25–100	100	1–6–12	100	0,02–5– 50	1–2–30	0,2–10–50
Salmonele	16	10–20	10	1–3	10–20	0,4–2	0,1–4	0,1–4
B. tific	10	6–10	10	3	5–>100	0,5–4		
Shigele	10	10–20	10	4	10–40	0,1–1	0,1–3	0,1–16
Bacil tuberculos	1		2	0,5		>100	>100	>100

* Cifrele au valoare orientativă putind exista tulpi mult mai rezistente.

** Paromomicina ar avea o oarecare acțiune față de *Entamoeba dysenteriae*.

kitasamicina (Leucomycin), metimicina, pikromicina, grizeomicina, angolamicina, niddamicina, tiloxina etc., pot fi neglijate.

Macrolidele sunt antibiotice relativ stabile, cu spectrul asemănător penicilinelui, ceva mai larg, dar cu o acțiune mai slabă, de obicei sunt numai bacteriostatice (unele din ele, în anumite condiții pot fi eventual și bactericide).

Spectrul lor de acțiune cuprinde cocci și bacili grampozitivi, cocci gramnegativi și hemofili. Unele antibiotice macrolidice au acțiune, în mai mică măsură, și față de micoplasme, treponeme, rickettsii și bedsonii. Spectrul este aproape același pentru toate macrolidele, care diferă între ele prin intensitatea de acțiune și unele particularități farmacologice.

În mediu alcalin, eritromicina și accentuează acțiunea și își largeste spectrul, astfel încit poate fi utilizabilă uneori cu folos în infecții urinare cu germenii gramnegativi, cu condiția ca urina să fie puternic alcalină*.

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru germenii foarte sensibili sunt de ordinul 0,05—0,5 mcg/ml, iar pentru germenii moderat sensibili de 1—3 mcg/ml.

Rezistența dobândită se instalează relativ repede (intermediar ca timp între penicilină și streptomycină), ceea ce contraindica tratamente mai prelungite de 10—12 zile, dacă nu se recurge la asocieri de antibiotice, care să întirzie instalarea rezistenței (attenție la posibilitatea unor acțiuni antagoniste).

Între macrolide există rezistență încrucișată, nu totdeauna completă, precum și cu lincomicinele și pristinamicina. Între lincomicine există rezistență încrucișată, ca și între rifamicina S.V. și rifampicina.

Uneori, există fenomene de rezistență încrucișată într-un singur sens, „tulpini disociate” (de ex., germenii rezistenți la eritromicină și sensibili la spiramicine). Asocieri sinergice sau alteori antagonisme condiționate ale tulpinilor „disociate”, chiar între membrii macrolidelor, face ca asocierile de antibiotice de acest tip să ducă uneori la rezultate greu previzibile. Uneori, au o acțiune sinergică cu penicilina și tetraciclinele, alteori au acțiuni antagoniste, chiar și față de antibioticele oligozaharide.

Calea de administrare obișnuită (uneori exclusivă) este calea orală. Deoarece eritromicina-bază este inactivată de sucul gastric acid, se recurge la unele artificii de condiționare sau la derivate mai stabile (de controlat resorbția intestinală).

Eritromicina și oleandomicina pot fi administrate în perfuzii *intravenoase*, în condiții mulțumitoare, utilizând ca solvent apa distilată și soluțiile glucozate, dar nu soluții saline, în care precipită. Administrarea

* Urina se poate alcaliniză prin administrarea zilnică de 10—15 g bicarbonat de sodiu.

intravencasă cste uneori iritantă pentru endovenă și dureroasă.

Calea intramusculară este dureroasă și nu poate fi utilizată decit excepțional pentru cantități mici.

Macrolidele, în general, sint bine tolerate, sint foarte puțin toxice și rar alergizante. Propionilesterul (propionil-laurilsulfatul = estolatul) de eritromicină și triacetiloleandomicina (TAO) au un oarecare grad de hepatotoxicitate, putind produce rareori ioter (reversibil), dacă se fac tratamente prelungite de peste 12—15 zile cu doze de peste 2 g/24 de ore.

Spiramicina (Rovamycin), deși ceva mai puțin activă decit eritromicina și oleandomicina, prezintă avantajul unei toleranțe digestive foarte bune, o absorbție, o difuziune și o concentrație tisulară superioare, antibioticul fiind regăsit în concentrații utile în salivă și în mușeul bronșic.

Synergistinele, tip pristinamicină (Pyostacin), constituie o clasă de substanțe, care sint compuse dintr-un amestec de două (sau mai multe) antibiotice bacteriostatice înrudite, greu separabile, care au spectrele antimicrobiene și însușiri farmacologice asemănătoare și care se potențiază reciproc, dind un efect sinergic, deseori bactericid, astfel încit pot fi utilizate în practică ca substanțe unice : pristinamicina, stafilocomicina, synergistica, mikamicina, ostreogricina, streptogramina etc. au o activitate antistafilococică foarte marcată, fiind active și pe alți cocci grampozitivi și pe neisserii. Aceste substanțe sint foarte bine suportate pe cale orală, chiar timp foarte îndelungat. Administrate concomitent, pristinamicina și eritromicina pot avea efecte sinergice. Rezistența se instalează relativ încet și este deseori încrucișată, dar de grade diferite, cu macrolidele.

Lincomicinele, tip lincomicina (Lincocin) și derivatul 7-cloro-7-deoxilincomicina sau clindamicina (Dalcin), sint bacteriostatice și bactericide (în concentrații relativ puțin superioare), cu spectru antimicrobial identic și rezistență încrucișată completă. Lincomicina poate fi administrată pe cale orală, intramusculară și intravenoasă. Poate fi administrată intravenos în doze foarte mari de 5—10 și chiar 20 !! g/24 de ore, în perfuzie continuă, timp de 5—10—20 de zile ! Clindamicina prezintă avantajul unei absorbtii digestive mai complete, chiar și după mese, permittind obținerea unui nivel sanguin mai ridicat după administrarea orală ; pare mai eficace decit lincomicina (poate va înlocui lincomicina).

Indicațiile majore sint infecțiile stafilococice, mai ales în localizările osoase și sinuzale. Rezistența se instalează relativ încet, deseori încrucișată, dar de grade diferite, cu macrolidele.

Rifamicinele : rifamicina S.V. (administrarea exclusiv parenterală) și rifampicina (administrare exclusiv orală). Sint antibiotice, mai ales rifampicina, antituberculoase, de mare însemnatate, bacteriostatice și bactericide, avind în plus o acțiune însemnată pe o serie de alți germeni (vezi tabelul XXVI), în special față de stafilococ.

TABELUL XXVI

240

**Macrolide și „false macrolide” (lincomicine, rifamicine, pristinamicina) și novobiocina
Mod de administrare, doze, niveluri**

	Cale	Doză/24 ore		Durata totală a tratamentului (doza totală)	$T_{1/2}$	Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
Eritromicina** <i>Orală : E. – bază în cașete enterale; pe cale de abandonare</i> – Stearat de E. – Etilsuccinat de E – Propionil, lauril sulfat (estolat) de E.	Orală	1–2–3 (4 !g)	20–40–60 ! mg	5–10–20 zile eventual luni (20–60 g și mai mult)	3–4 ore	3–1–0,5	60 !–10–5	300 !–50	0,1–0
			Divizate în 4 prize	Estolat : 5–10–15 ! zile (10–20–30 ! g)					
I.M. : Lactobionat de E. Etilsuccinat de E.	I.M.	200–300 mg divizată în 2 (3) injecții	Nu !	3–5 zile (1–2 g)	2 ore	10–2–1	40–10	300–50	
I.V. : Glucoheptonat de E. Lactobionat de E.	I.V.	0,5–1 g	20–30 mg	10–30 zile (20–30 g)	1,5 ore	20 !–10	60–10	1000 !–100–25	0,6–0
		Foarte încet, în 1–3 perfuzii, se diluează în 100–200 ml							

<i>Oleandomicina**</i> (de 4 ori mai puțin activă ca eritromicina)	Orală	1-2-3 g	20-30-60 ! mg	5-10-30 zile (30-60 g) TAO 5-10-15 ! zile (20-30 g !)	2-3 ore	10 !-3-1	300-100	300-100-30	0
— Bază (singura activă)									
— Fosfat de O.	I.M.	Excepțional ! Se evită				0,8-0,3			
— Triacetil O. (TAO) de 4 ori mai puțin activ ca baza	I.V.	1-2 g	10-15 mg			20 !-10-1	400-200		
<i>Spiramicină</i> (Rovamycin)	Orală	2-3-5 ! g	50-75-100 mg	10-20 zile și mai mult	2-4 ore	5 !-1-0,5	100-50-10	500-100	0
		Divizate în 4 prize							
<i>Carbomycină</i> (Magnomycin)	Orală	2-3 g, divizate în 4 prize		5-10-15 zile	2-4 ore	5 !-0,5			
Efficacitate redusă ; trebuie să fie retrasă									

*T₅₀ și nivelurile sunt relativ puțin influențate de eliminarea renală și mai mult de starea funcțională hepatică.

** Macrolidele (eritromicina și oleandomicina) – bază sunt singurele active. Sărurile și esterii se resorb mai bine, devin active prin eliberarea bazelor (mai repede pentru săruri, mai lente și incomplet pentru esteri). Estolatul de eritromycină și TAO sunt relativ hepatotoxice.

Continuare tabelul XXVI

	Cale	Doză/24 ore		Durata totală a tratamentului (doza totală)	$T_{1/2}$	Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)			Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
<i>Lincomicina și clindamicina (niveluri mai mari, mai activă, poate va înlocui lincomicina)</i>	Orală	1—2—3 g	20—30—40 mg	10—20 zile (30—200 l g)	4—6 ore	10 !—5—0,5	10—1	60—20	0—1
		Divizate în 4 prize							
	I.M.	0,600—1,2 g	10 mg			10—5—2			
		în 2 injecții							
<i>Rifamicina S.V.</i>	I.V.	1—2—3 g			3—5 ore	15 !—10—5	60—10		
		Excepțional		5—10—20 l g					
<i>Rifampicina</i>	I.M.	0,5—1 g	10—20—50 mg	5—20 zile în infecții acute	4—6 ore	40 !—5—0,5	30—0,5	1000—100	
	I.V.	în 2 injecții		Luni în tbc.					
<i>Rifampicina</i>	Orală	0,6—1,2—1,8 g	10—20 mg		8—12 ore	30—5—1	300—10	250—25	0
		în 2 prize							



<i>Pristinamicina</i> <i>(Pyostacinc)</i>	Orală	2–3–4 ! g în 4 prize	50–100 mg	10–20 luni	4–6 ore	3 !–2–0,1	0	0	0
<i>Novobiocina</i> <i>Atenție la acu- mulare; acțiu- ne toxică aler- gizantă</i>	Orală	1–2–3 g în 2 prize	10–40 mg (10–20 lg)	5–10–12 ! zile	6–10 ore	80 !–20–5	100–30–2	125–4	0
	I.M.	1 g Excepțional	15–30 mg						
	I.V.	1 g în 2 perfuzii, în di- luție 100–200 ml soluție salină (nu în glucoză)	15–30 mg			100 ! 40–5			

TABELUL XXVII

**Macrolide* și false macrolide (lincomicina, pristinamicina, rifamicina) și novobloina
Spectru și intensitate de acțiune (CMI = mcg/ml)**

	Eritromicina	Oleandomicina	Spiramicina	Carbomicina	Lincomicina	Clindamicina	Rifamicina S.V.	Rifampicina	Pristinamicina	Novobloina
Stafilococ	0,3-5	0,5-5	0,3-25	0,1-6	0,5-3	0,1-2	0,05-0,5	0,01-0,1	0,2-1	0,3-3
Streptococ piogen	0,02-2	0,3-3	0,1-0,2	0,1-3	0,1-2	0,01-0,2	0,1-0,2	0,02-0,2	0,1	0,5-4
Streptococ viridans	0,2-3	0,7-3	1-2	0,5-5	0,2-5	0,03-0,06	0,05-1	0,1-0,5	3	0,5-5
Streptococ fecal (enterococ)	0,5-5	1-10	0,2-5	0,5-12	4-50->100	0,06-50	0,4-2	0,01-0,5	0,5-6	5-30
Pneumococ	0,01-2	0,3-3	0,05-0,2	0,1-1	0,3-2	0,03		0,01-0,1	0,5	0,5-2
B. difteric	0,02-3	0,02-3		0,3-1	2-15			0,01-0,05		0,3-1
Gonococ	0,1-1	0,8-5	0,7	0,1-1	10-40	0,4-3		0,02	3	2-6
Meningococ	0,2-3	0,8-5	3	0,2-3	> 40				3	0,5-4
H. influenzae	0,5-5	10->100			4-16	3-12		0,02		0,4-4
H. pertussis	0,2-1	0,5-5	0-25	3						
Colibacil	8-300	> 100	50	3-100	> 100	50->100	50	2-10	50	100
Klebisella	> 100	> 100	25->100	> 100	> 100		25	10	10	100
Proteu	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100		10-20	5-10		0-100
Piocianic	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	10-30	> 100	> 100
Salmonele	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	5-10	> 100	> 100
Shigelle	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	5-10	> 100	100
Bacil tuberculos							2,5	0,05-1		
Brucelie								0,05-1		
Bedsonii	activ									
Micoplasme	activ									

* În septicemia experimentală a maimuței cu stafilococ tip fagic 80/81, rezistent la penicillină, s-a arătat mai activ, în ordine descrescindă: clindamicina, lincomicina și eritromicina (deși aceasta din urmă realizează NEI-uri superioare oleandomicina!). Eritromicina stearat și estolat au fost mai active decât eritromicina etilsucozinat.

Rezistență se instalează repede (uneori într-o singură treaptă) și de aceea se recurge totdeauna la tratamente asociate. Asocierea de rifampicină cu penicilină sau cu cefalosporină (sau cu acidul nalidixic) este antagonistă; asocierea cu tetraciclină sau cu polimixine (sau cu nitrofurani) poate fi aditivă, asocierea cu aminoglicoizide (sau cu macrolide) este de obicei indiferentă. Între cele două rifamicine există o rezistență încrucișată, dar nu față de alte antibiotice (vezi și „*Tuberculosis*“ la cap. 2. 2. 3, ca și cap. 4. 1. 12.).

Novobiocina. Catomicina, care s-a dovedit identică cu streptonivicina, a primit denumirea generică de novobiocină (*Novobiocin*, *Albamycin*, *Inamycin*), antibiotic bacteriostatic și în concentrații mai mari și bactericid, având activitatea maximă la un pH de 6. Este activă pe stafilococ ca și pe alți cocci și bacili grampozitivi, pe hemofilii și neisserii (de obicei fără interes în terapie). Este activă față de unele tulpini de *Proteus vulgaris* și *mirabilis*, dar fără acțiune asupra majorității bacililor gramnegativi. Se administrează pe cale orală (intramusculară și intravenoasă). Rezistență se instalează de obicei repede, dar nu este încrucișată față de alte antibiotice. Rezistență poate fi uneori întârziată prin administrarea concomitentă de alte antibiotice active (de ex. tetraciclina). Novobiocina produce niveluri sanguine utile, se concentrează în bilă, dar nu se elimină prin urină, decit în proporție mică. Novobiocina este relativ greu suportată, uneori produce tulburări digestive, tulburări hematologice pe cele trei linii (leucopenie, agranulocitoză, anemie, trombopenie, pancitopenie) și fenomene hepatotoxicice cu icter mai ales la prematuri, nou-născuți și copii. Poate produce o culoare galbenă prin produse de metabolism ale novobiocinei. Utilizarea clinică este redusă, uneori însă este indispensabilă; se fac asocieri cu alte antibiotice în infecții stafilococice (mai ales rezistente la peniciline și eritromicine) și în unele infecții urinare cu protei. Tratamentele cu novobiocină vor fi scurte, supravegheate și nu vor depăși de obicei 6—10 zile (excepțional mai mult).

Redăm în tabelul XXVI și XXVII principalele însușiri ale macrolidelor, falselor macrolide și ale novobiocinei.

Pentru antibiogramele de rutină se va utiliza numai eritromicina. În cazuri speciale (mai ales în infecții stafilococice grave), se va utiliza în plus *lincomicina*, *pristinamicina*, *rifampicina* și *novobiocina*. Numai în unele cazuri de instalare de rezistență la eritromicină se vor putea încerca, eventual, și alte macrolide.

4.1.6. Familia tetraciclinelor

Această familie cuprinde o serie de antibiotice, care au un nucleu tetraciclinic (hidronaftacenic) (tabel XXVIII).

Prin păstrarea îndelungată (ani de zile pentru substanțele uscate și mai puțin timp pentru soluții) mai ales în condiții neprielnice (umi-

ditate, lumină), tetraciclinele se pot degrada în derivați toxici (anhidro-4-epitetraciclină). Sărurile de magneziu (de ex., $MgSO_4$) în proporție de 200 : 1 față de tetracicline, fac să dispară acțiunea antimicrobiană a acestora din urmă. Tetraciclinele în contact cu carbonatul de calciu și hidroxidul de aluminiu produc un compus chelatic parțial reversibil (se va evita administrarea orală concomitentă de tetraciclină cu hidroxid de aluminiu sau carbonat de calciu).

Tetraciclinele au o acțiune aproape exclusiv *bacteriostatică*. Acțiunea antimicrobiană maximă se produce la un pH de 7,2—7,6 și scade de 4—10 ori la un pH acid.

Spectrul antimicrobian cuprinde, pentru toate tetraciclinele, aproape în același grad, germenii grampozitivi și gramnegativi (cu excepția majorității tulpinilor de protei și pioianic), germenii anaerobi, actinomice, spirochete, leptospire, rickettsii, bedsonii și micoplasme. Spectrul de acțiune și intensitatea de acțiune, exprimată în CMI, pentru fiecare specie și tulpină microbiană este de același ordin de mărime pentru toate tetraciclinele, diferențele care se pot observa de la un caz la altul nedepășind de obicei 1 (rar 2—3) „trepte“ în diluțiile binare. Sensibilitatea la tetracicine a germenilor poate varia de la tulpină la tulpină în mod neprevizibil. Singura excepție ușoară o constituie minociclină, care este mai activă pe unele specii microbiene, decât celelalte tetracicline. Exceptând poate minociclină, nu are nici un rost să alegem o tetraciclină în loc de alta pentru a-i întări sau schimba acțiunea antimicrobiană; ceea ce deosebesc tetraciclinele între ele sunt numai însușiri de farmacokinezie, dar nu de alergie, toxicitate sau de compatibilitate cu alte antibiotice.

Rezistența la tetracicline se produce în trepte succesive, de obicei fără importanță în clinică în cursul tratamentelor uzuale sourte. La o serie de enterobacteriace se poate pune în evidență un factor transmisibil de rezistență. Există o rezistență încrucișată perfectă între toate tetraciclinele. Uneori, s-au observat tulpini care rămân sensibile la minociclină, deși sunt rezistente la celelalte tetracicline. S-a notat, uneori, o rezistență încrucișată între tetracicline și cloramfenicol.

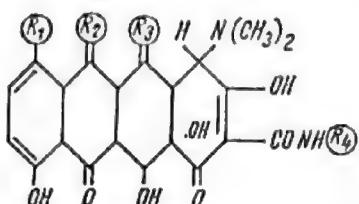
Asocierea de tetracicline cu antibioticile oligozaharide, cloramfenicol sau macrolide este de obicei indiferentă, uneori aditivă, rareori sinergică. Asocierea cu penicilina și cefalosporine este de regulă antagonistă.

Absorbția digestivă este bună mai ales pentru tetraciclinele tamponate (cu hexametafosfat, citrați, glucozamină). Toleranța digestivă este uneori mediocă, mai ales pe stomacul gol. Se distribuie bine în țesuturi, concentrându-se în ficat, bilă, pulmon, oase (unde persistă luni de zile); pătrund intracelular (cel puțin în celulele endoteliale). Se concentrează în țesuturi ischemice, alterate și necrozate, în unele tumorii, dar nu în ochi și în spațiul subarahnoidian.

O parte din tetracicline se elimină prin urină, o parte se angajează într-un ciclu enterohepatobiliar, o parte se inactivă în orga-

TABELUL XXVIII

Tetraciclinele (Structura chimică)



R (pozitie)	R_1 (7)	R_2 (6)	R_3 (5)	R_4 (11)
Tetraciclină	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	H
Oxitetraciclină	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	H
Clortetraciclină	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	H
Demetilclortetraciclină (De-Me-Tetra)	Cl	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	H
Metaciclină (Rondomycin)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	H
Doxiciclină (Vibramycin)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	H
Minociclină	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{N} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	H
Rolitetraciclină sau pirolidinimetiltetraciclină (Solvocilin, Reverin)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$
Tetraciclinmetillizina (Tetralysal)	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	$-\text{CH}_2-\text{lizină}$

Un amestec de tetraciclină (67%) + oleandomicină (33%) (Sigmatmycin) ar avea deseori un efect sinergic și rezistența să arătă mai încrezătoare.



nism și o altă parte (dacă au fost administrate oral) se elimină prin fecale.

Administrarea intravenoasă realizează niveluri sanguine maxime (uneori periculoase, mai ales în caz de atingere hepatobiliară) și eliminare fecală minimă.

Se recurge la calea intravenoasă atunci cind este nevoie să se obțină repede niveluri maxime și cind calea orală nu este posibilă sau este contraindicată.

Tetraciclinele aplicate local sunt deseori iritante: grețuri după administrare orală, iritație endovenoasă după administrare intravenoasă, dureri și chiar necroză după administrarea intramusculară (de evitat) și accidente grave după administrarea intrarahidiană (contraindicată !!). Luând unele precauții și recurgindu-se la anumite preparate, aceste inconveniente pot fi în parte înălțurate.

Tetraciclinele diferă între ele în special în două privințe: a) solubilitatea: rolitetraciclina (*Solvocilin*, *Reverin*), lomeciclina sau tetraciclinitetillizina (*Tetralysal*) și altele sunt mai solubile, mai puțin iritante local și pot fi administrate intravenos și chiar la nevoie intramuscular (de evitat); b) tipul de înjumătățire, procentul de legare de proteine, nivelurile obținute în singe și în țesuturi, consecutiv dozei zilnice de medicament (tabelul XXIX) sunt diferite, acțiunea antimicrobiană rămânând aproape constant corespunzătoare cu nivelul de tetraciclina de la nivelul conflictului dintre germen și organism.

Toate tetraciclinele, dar mai ales demetilclortetraciclina, expun uneori la incidente, accidente, fenomene toxice și alergice. Ele pot produce sau favoriza tulburări digestive de iritație și, în tratamente mai prelungite, fenomene de dismircobism, carențe, malnutriție sau chiar enterocolită acută pseudomembranoasă, ulceroasă, holeriformă, stafilocică.

Prin depozitarea în oase și în dinți pot produce, la copii, opriri în creștere și dinți galbeni; din această cauză, tetraciclinele sunt contraindicate la femeile gravide, mai ales în ultimele 3—4 luni de sarcină și la copii sub 4—5 ani. Tetraciclinele, în special demetilclortetraciclina, pot produce o oarecare fotosensibilitate. Preparatele foarte vechi, prin degradare, devin nefrotoxice. Administrarea îndelungată și repetată de tetracicline pare să favorizeze apariția unui sindrom de tipul lupusului eritematos visceralizat. Tratamentele cu tetraciclina favorizează apariția și extinderea candidiozei mucoaselor și, uneori, mijloacește chiar candidioze sistemic. Deși relativ puțin alergizante, ele produc o alergie încrucisată între toate tetraciclinele.

Indicațiile clinice și contraindicațiile (și precauțiile care trebuie luate) sunt aceleași pentru toate tetraciclinele. Tetraciclinele, deși au calități multiple, un spectru deosebit de larg, instalare înceată de rezistență, alergizare rară, au totuși indicații relativ restrânse, deoarece sunt numai bacteriostatici, sunt contraindicate la femeile insărcinate și

**Tetracelina
Doze, niveluri**

	Doza de „sucreare” de atac		Doza/zi, de întreținere		T_{50} (ore)	Sing	Niveluri (mcg/ml)		I.C.R.
	Adult (mg)	Copil (mg/kilocorp)	Adult	Copil (mg/kilocorp)			Urină	BIL	
Tetracelină	250—1 000! —2 000!	4—16— 30!	1—3 g	15—45 In 4 prize (la 6 ore)	8,5	5!—2— 0,5	300—70	100—80	2! 0,5— 0,02
Oxitetracelină	250—500!	4—16	1—3 g	15—45 In 4 prize (la 6 ore)	9,2	5!3—1	300—60	100—25	0,2—0,01
Clortetracelină	250—500!	4—16	1—2 g	15—20 In 4 prize (la 6 ore)	5,6	4—2—1	250—40	100—25	0,1—0,01
Demetileortetra- celină	150	2	0,600 g	10 2—4 prize (la 6—12 ore)	12,5	3—0,2	120—20	300—60	0,02—0
Metacelină	150—300!	2	0,600 g	10 In 2 prize (la 12 ore)	24	6! 3—1	70—10		
Doxicelină	200—300!	2—3	0,100 g	1—2 In 1 priză la 2 $\frac{1}{2}$ ore	30	6! 3—1	60—20	180—10	
Minocezină	150	2	0,600 g	10 In 1—2 prize (la 12—24 ore)	24	8! 4—1	20—10		
Rolitetracelină	I.V.; 250—300	4—6	0,750 g	10 In 2—3 injecții (la 8—12 ore)	6—7	40! 10—3	300—100	100—80	2! 0,5— 0,02
	I.M.; 250—300	4—6	0,500— 0,750 g	8—10 In 2 injecții (la 12 ore)		1,6—0,2			0

TABELUL XXX

Tetraceluline (Spectrul de acțiune)

Concentrații minime inhibitoare (meg/ml) ale tetracelinelor față de cișnăgermeni mai des întâlniți*

	Tetracelina	Oxitetra-ciclină	Cloretetracelina	Demetetra-ciclină	Metacelina	Doxicelina	Minocefaina
Stafilococ	4 (0,25–5) (50)	6,3 (0,3–100)	3,1	1,6	(0,12–3)	1,6 (0,12–3)	8,0 (0,4–15)
Streptococ piogen	0,8 (0,25–1–5)	0,8	0,8	0,4	(0,2–4)	0,4 (0,1–10)	0,4 (0,1–10)
Streptococ viridans	3,1 (0,5–1–2)	1,6	0,8	1,6	0,8	0,4	0,4
Streptococ fecal (enterococ)	100 (1–10–>250)	100	100	100	100 (0,2–100)	50 (0,2–100)	100
Pneumococ	0,4 (0,25–1)	0,2	0,1	0,4	0,1 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,5)	0,1 (0,04–0,8)
B. ditteric	4 (0,5–5)						
Gonococ	0,8 (0,5–2)	1,6	0,4	0,8	0,4 (0,25–0,6)	0,4 (0,25–0,6)	0,4
Meningococ	3 (1–14)						
H. influenzae	6 (4–8)	12,5	1,6	3	1,6 (1–4)	1,6 (1–4)	3,1
H. pertussis	10 (8–12)						
Colibacil	12 (12–>50)	12	12	12	12	12	6



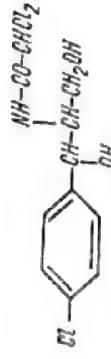
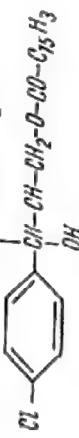
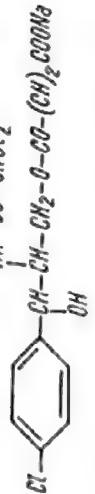
	50 (0,5–12->100)	100	100	100	100	50 (24->100)	25
Proteu	100 (5->100)	100	100	50	100	100	25
Pioceanic	100 (50->100)	100	100	100	100	100 (50->100)	100
Solmonie	10 (1–25)					1–25	
Shigele	8 (0,5–10)					0,5–10	
Brucelie	1 (0,5–2)						
Bedsonii	1 (0,4–2)						
Micoplasme	0,4–1,6						
Rickettsii	0,2–1 ?						
Spirochete și Leptospire	1–10						

• Intre paranteze, sunt cifrele extreme.



TABELUL XXXI

**Cloramfenicoleul și derivații lui
Doze, niveliuri**

Cale	Doza/24 ore		T_{90} (ore)	Niveluri (mcg/ml)		
	Adult	Copil (pe kilocorp)		Ser	Urină	Bila
Cloramfenicol 	Orală 2–3! g	30–50 mg	40! 20–5	400–100	10–1	10^1 5–0,5
 	Orală 2–3! g	30–50 mg	3,5–5 (la nou-născut 8–12 ore)			
Cloramfenicol palmitat						
 	I.V. 0,5–1,5 g	20 mg	3	20! • 10–5		
Hemisuccinat de cloramfenicol	I.M. 1–3! g	10–30 mg	4–5	10^1 8–2		

la copii mici și deoarece sănt, deseori, depășite de alte antibiotice sau chimioterapice. Tetraciclinele au în general cinci indicații majore: *pneumopatii acute* (mai puțin cele cronice), *infecții rickettsiene acute* (și mult mai puțin în cele latente), *infecțiile căilor biliare, dizenteria bacilară și bruceloza acută*. Tetraciclinele sănt, de regulă, contraindicate în infecțiile cu streptococi și cu stafilococi (acțiune mult mai slabă ca a altor antibiotice).

Pentru antibiograme se utilizează, de regulă, o singură tetraciclină (tetraciclina clorhidrat clasică). În cazuri excepționale, se utilizează și minociclină.

Redăm în tabelul XXX principalele însușiri antimicrobiene ale tetracicinelor.

4.1.7. Familia cloramfenicolului

În afara cloramfenicolului natural, denumit cloromicetină, s-au sintetizat zeci de substanțe înrudite, toate însă mai puțin active și adesea mai periculoase, inclusiv metilsulfonilderivatul (Thiophenicol), care nu s-a putut impune în clinică.

În practică, se utilizează numai cloramfenicolul (obținut prin sinteză chimică) și derivații lui, fie mai solubili, fie lipsiți de gust și amăraciune (tabelul XXXI).

Cloramfenicolul este un antibiotic *foarte stabil*, cu acțiune numai bacteriostatică (în special în faza de multiplicare bacteriană). Totdeauna *in vitro*, și deseori și *in vivo*, de îndată ce încețează acțiunea cloramfenicolului, germenii reîncep să se multiplice. Este la fel de activ între pH 3 și 9. Concentrațiile minime inhibitorii, pentru germenii sensibili se situează între 1 și 20 mcg/ml.

Spectrul de acțiune este larg, cloramfenicolul fiind activ pe cocci și bacili grampozitivi și gramnegativi (tabelul XXXII), pe rickettsii și în mai mică măsură pe bedsonii și spirochete.

Rezistența dobîndită se instalează relativ încet. Numărul tulpiniilor microbiene rezistente în natură este în creștere, în raport cu utilizarea largă (descri nejustificată) a acestui antibiotic. Rezistența poate fi de mai multe feluri: selecție de mutante cu metabolism bacterian deosebit, insensibil la cloramfenicol; mutante cu enzime distrugătoare de cloramfenicol; prin factor extracromozomial (factor R) de rezistență transmisibilă între enterobacteriaceele conviețuitoare. Există rezistență încrucișată perfectă între toți derivații de cloramfenicol și, nu rareori, există rezistență încrucișată cu tetraciclinele, uneori chiar și cu antibioticele macrolide. De obicei, dar nu întotdeauna, există o acțiune antagonistă reciprocă față de penicilină și cefalosporine, dar există indiferență față de antibioticele oligozaharide.

Calea de administrare de elecție (și relativ bine suportată) este calea orală, sub formă de cloramfenicol-bază, microcristalin (absorbția

TABELUL XXXII

Cloramfenicolul (spectrul de acțiune)

Concentrațiile minime inhibitorii (meg/ml) față de cîțiva germenii mai des întâlniți
Indicațiile preferențiale de antibioticice în aceste infecții (orientativ)

	CMI (meg/ml)	Indicații preferențiale de antibiotic (orientativ)					
		Cloramfenicol	Tetracicline	Macro-lide	Oligoza-haride	Penicilină și cefaloridină	Sulfamide și trimetoprim
Stafilococ *	1-6-100			+++	++	++++	+
Streptococ piogen	1-6			++		+++	+
Streptococ viridans	0,5-5			++	+	+++	+
Streptococ fecal (enterococ)	1-15			+	++	+++	+
Pneumococ	1-15			++		+++	++
B. difteric	1-5		+	+++		+	
Gonococ	1-6		++	++	++	+++	+
Meningococ	1-8	+				+++	++
H. influenzae	1-5	+++				+++	
H. pertussis	1-12	++	+++		+		
Colibacil	1-30-50						
Klebsiele	10-20				++	++	++
Proteu	15-100				+++	+	++
Piocianic	50-100				++	+	++
Salmonele	1-20	+++ (++)			+	++	++ (+++)
Shigele	2-20		++		+	+	++(+)
Brucele	1-10		++		++		
Bedsonii	(activ)	±	++	++			+
Micoplasme	(activ)	+	++	+++			
Rickettsii	(activ)	+++	+++				
Spirochete și leptospire	(activ)	±	+			+++	

* Vezi și antibiotice antistafilococice la pag. 259.

poate scădea la 1/2 chiar 1/4 dacă particulele sunt mari), în cașete pentru a-i masca amărăciunea extremă. Dacă acest mod de administrare nu este posibil (la copii), se recurge la *palmitatul de cloramfenicol* (*Cloramfenicol palmitat*) sau la stearoilgliconatul de cloramfenicol (Paraxin), care sunt esteri insolubili, insipizi și inactivi ai cloramfenicolului. Acești esteri, ajunși în intestin, sub acțiunea sucurilor digestive, se desfac în cloramfenicol activ, care singur este absorbit. Procentul de absorbție depinde în mare măsură de însușirile fizico-chimice ale preparatului, ceea ce explică uneori neconcordanțe între dozele ingerate și nivelurile sanguine relativ joase, obținute uneori cu unele preparate.

Pentru administrarea parenterală (cale de excepție) se recurge fie la o suspensie microcristalină de cloramfenicol, care poate fi injectată intramuscular, fie de preferință la o soluție apoasă injectată intravenos sau intramuscular, și anume monosuccinatul de sodiu și de cloramfenicol, denumit și hemisuccinat de cloramfenicol (*Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu*). Soluția ca atare este inactivă, dar în organism devine activă numai prin eliberarea cloramfenicolului sub acțiunea unei esteraze (hepatice).

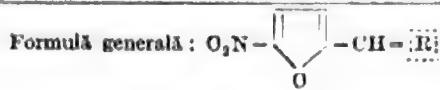
Injectarea intrarahidiană a hemisuccinatului de cloramfenicol este contraindicată și inutilă. Calea intravenoasă și intramusculară sunt utilizate exceptional, numai dacă calea digestivă nu poate fi folosită.

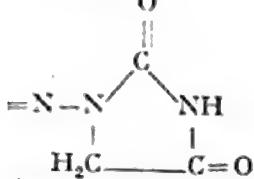
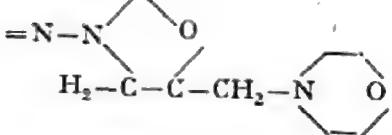
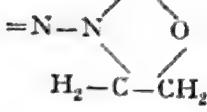
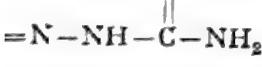
Resorbția cloramfenicolului din intestin se face relativ repede și se obțin niveluri sanguine între 10 (40 !) și 1 mcg/ml. Difuziunea tisulară este bună, cloramfenicolul pătrunzind în spațiul intracelular, în limfatice și în lichidul cefalorahidian și chiar și în spațiul intracelular. Timpul de înjumătățire la adult, este de 3,5—5 ore; este mai prelungit în afecțiuni hepatice, la copilul mic și mai ales la prematur (5—10—12 ore), unde există pericolul de acumulare și de apariție de fenomene toxice (vezi mai departe). Majoritatea cloramfenicolului se inactivă în organism, o mică parte se elimină prin bilă și prin urină sub formă activă.

Incidente și accidentele sunt relativ rare. Grețurile, vărsăturile, diareea, dismicrobismele intestinale și candidiozele mucoaselor, precum și accidentele alergice sunt puțin mai rare decât după administrarea orală de tetracicline.

Accidentele medulare (paloare, purpură, trombocitopenie, anemie aplastică și aplazie medulară, uneori urmate de leucemie mieloblastică) sunt relativ rare (frecvența variază după regiuni); ele apar la sfîrșitul tratamentului sau chiar mai des la cîteva săptămâni după terminarea lui. Aceste accidente sunt foarte grave, deoarece devin repede ireversibile. Dozele globale de cloramfenicol de peste 25—30 g, tratamentele prelungite și repetate, sunt special de periculoase. În antecedentele bolnavilor cu aplazie medulară se regăsește des uzul de cloramfenicol.

La nou-născut, mai ales prematur, după administrarea de doze mari de 75—100 și chiar 150 mg/kilocorp, pot să apară, după 2—3 zile,

Familia nitrofuranelor (substanțe, indicații,

Substanță [R]	Indicații	Cale de administrare
<i>Nitrofurantoina</i> (Furadantin) 	Infecții urinare	Orală I.V.
<i>Furaltadona</i> (Altafur) 	Infecții sistemice <i>Scoasă din uz!</i>	I.V.
<i>Furazolidona</i> (Furoxon) 	Infecții digestive și local (Trichomonas)	Orală Locală
<i>Nitrofural</i> (Furacin) 	Local, în infecții bacteriene și trichomoniază	Orală Locală
<i>Nitrofuroxima</i> (Mycofur) $=\text{NOH}$	Local antimicotic (Candida) (antimierobian)	Locală
<i>Nitrofurprazina</i> 	Spectru relativ larg ; activă pe proteu și pioceanic	Locală

căl de administrare, doze, niveluri)

TABELUL XXXIII

Doză/24 ore		Nivel (mcg/ml)			
Adult	Copil (pe kilocorp)	Ser	Urină	Bilă	Scaun
300 (600 l) mg, în cură scurtă 100 mg, în cură lungă	5–10 mg	3	500– 50	1–5	Urme
60–180 mg	5–10 mg				
1 g Contraindicat! Scoasă din uz!	20 mg	5–10			
200–400 mg	5–10 mg	3	5–10	—	95 % inactivă Se elimină activă, prin scaun, 5 % din doză Niveluri active de cca 20–40 mcg/g
1–2 g Excepțional!	Nu!	5–8	10–20		5–10
Pulbere. Ovule. Unguent 0,2 % Soluție 0,02 %					
Ovule și pulbere 0,5 % Substanță activă					
Soluție 0,1 %					

vărsături, distensie abdominală, flacciditate, hipotonie, o culoare cenușie a tegumentelor (sindrom „gris”) și colaps mortal. Acest sindrom este datorit deficienței de conjugare și de eliminare a cloramfenicolului, ceea ce impune la nou-născut o terapie prudentă. S-a observat, rareori, la copii mici o fibroză chistică a pancreasului, o nevrită optică care a fost atribuită cloramfenicolului.

Ca regulă generală, cloramfenicolul se contraindică în infecțiile minore, se evită administrarea la nou-născut și la prematur, precum și tratamentele lungi sau cure successive în infecții urinare recidivante. Nu recomandăm cloramfenicolul în dizenterie. Cloramfenicolul trebuie prescris numai în infecții grave (unde nu există alte antibiotice mai active), în special în febra tifoidă și în meningita cu hemofili. Dozele zilnice nu vor depăși decât rareori 2 g, iar doza totală nu va depăși 20—25 g, urmărindu-se tabloul sanguin.

Pentru antibiogramă, se utilizează cloramfenicol-bază (nu se utilizează hemisuccinatul și nici palmitatul, care *in vitro* sunt practic inactive).

4.1.8. Familia nitrofuraniilor

Nitrofurani sunt chimioterapice cu acțiune redusă și de utilizare limitată, bacteriostatice și bactericide, cu acțiune asupra bacililor gram-negativi și față de germenii grampozitivi. Concentrațiile minime inhibitorii, pentru germenii sensibili se situează în general între 5—100 mcg/ml. Rezistența dobândită se instalează de obicei foarte încet; totuși, uneori, se instalează chiar în cursul tratamentului. Există o rezistență încrucișată între membrii familiei, dar nu cu alte antibiotice, cu care poate avea, uneori, efecte aditive și chiar sinergice. Se administrează local sau pe cale orală, eventual pe cale intravenoasă. Sunt indicații limitate și diferite pentru fiecare fel de substanțe. Se utilizează în special *nitrofurantoina*, în tratamentul infecțiilor urinare, și *furazolidona*, în infecțiile digestive. După administrarea orală, resorbția este slabă (sau foarte slabă), nivelurile sanguine și tisulare sunt, de obicei, insuficiente. Se elimină în concentrații active prin urină. Activitatea este de 50—100 de ori mai mare la un pH de 5 decât la pH > 8. Toleranța este mediocru.

Se poate recurge, sub control repetat, la administrarea prelungită, dar de doze mici. Administrarea orală expune la tulburări digestive (în special greșuri și vărsături). Accidente alergice și nervoase (polinevrile). Uneori, erupții alergice. Uneori, tulburări hematologice trecătoare. La doze mari, frânează spermatogeneza.

Pentru antibiogramă se poate utiliza numai *nitrofurantoina*, spectrul și intensitatea de acțiune a celorlalți derivați fiind asemănători. Vezi tabelul XXXIII și XXXIV.

TABELUL XXXIV

Nitrofurantoină
Spectrul de acțiune (C.M.I. = meg/ml)

	<i>Nitrofurantoină</i> (în infecții urinare)	<i>Furaladona</i> (în infecții sistemică) Seoasă din uz	<i>Furazolidona</i> (în tratamente orale și locale)	<i>Nitrofural</i> (în tratament local)	<i>Nitrosurprazina</i>	<i>Nitrofur- oxima</i> (în tratament local)
Stafilococ	12–25	6–10	2–5	1–10	0,1–1	5–20
Streptococ piogen	5–20	2–25	5–25	5–20	0,03–1	5–20
Streptococ fecal	30–150	12–100	75–300	30	1–2	
Pneumococ	10–80		10–80	80	0,1–1	
Gonococ	10–20			10		
Colibacil	10–75	12–50	5–75–300	50		10–300
Klebisele	15–60–100	200	18–>300	60		
Proteu	60–150	>400	75–>300	>150	1–16–32	
Piocianic	>400	>400	300–>400	>300	1–16–32	
Salmonele	3–20	25	1–5	3–20		3–20
Shigele	4–20	12	1–3	1–20		1–20
Vibron holeric	2		2	2		
Trihomonas	activ		activ	activ		activ
Candida	?		activ			activ
Giardia			activ			

4.1.9. Grupa antibioticelor antistafilococice

Mai toate antibioticele și chimioterapicele au o oarecare acțiune antistafilococică, dar în practică se utilizează de obicei numai cîteva dintre ele, în funcție de sensibilitatea la antibiotice a tulpinei în cauză (preferind antibioticele bactericide) și în funcție de o eventuală alergie a bolnavului la unele antibiotice.

În infecțiile ușoare, se recurge la penicilină sau la macrolide sau la amestecul de sulfametoxazol + trimetoprim (Septrin). În infecțiile severe, se recurge de asemenea la penicilină (antistafilococic de elecție pentru tulpinile betalactamazonegative) sau la peniciline semisintetice sau la cefalosporine (dacă stafilococii sunt betalactamazopozitivi) sau la oligozaharide sau aminoglicozide, la false macrolide sau, eventual, la

novobiocină, acestea din urmă singure sau în asociere pentru a întîrzi instalaarea rezistenței (vezi „Familia penicilinelor și cefalosporinelor”; „Familia oligozaharidelor și a aminoglicoizidelor”; „Familia macrolidelor și a falselor macrolide“).

În mod excepțional, se recurge la antistafilococice de excepție foarte active, dar a căror utilizare largă este contraindicată sau dificilă, ca *rifampicina* (instala rapidă de rezistență), *fucidina* (acidul fusidic), *vancomicina* sau poate *lizostasina* (antistafilococic în experimentare).

Redăm în mod succint principalele caractere ale acestor din urmă antibiotice, de utilizare excepțională :

Fucidina (acidul fusidic) este un antibiotic steroid bacteriostatic, care în concentrații mai mari devine bactericid (acțiune asemănătoare antibioticelor macrolide și falselor macrolide), cu o acțiune puternică, antistafilococcică, și în mai mică măsură și față de ceilalți germeni grampozitivi și cocci gramnegativi, fără acțiune asupra bacililor gramnegativi.

Concentrațiile minime inhibitorii, pentru germenii sensibili, se situează între 0,03 și 3 mcg/ml, pentru un inocul de cca. 10^4 germeni/ml, pentru ca să se dubleze de fiecare înzecire a numărului de germeni. În mediu cu peste 50% ser de om, concentrația minimă inhibitorie crește de 50—100 de ori, peste 95% din acidul fusidic se cuplează (reversibil) de proteinele serice.

Activitatea antimicrobiană maximă se exercită la un pH de 6 și devine de 10 ori mai mică la un pH alcalin. Rația mutantelor primar rezistente de stafilococi este de cca 10^6 .

Rezistența dobândită *in vitro* se instalează repede și la un nivel înalt (tip streptomycină), fenomen care se regăsește în clinică în cca 5% din cazuri. Nu s-a descris o rezistență încrucișată față de alte antibiotice uzuale; are efect sinergic inconstant cu penicilina G, cu penicilinele semisintetice rezistente la betalactamază, cu antibioticele macrolide și cu novobiocina, putindu-se însă observa uneori și un efect invers. În caz de sinergie, asocierea încă a unui antibiotic activ poate întîrzi instalarea rezistenței față de acidul fusidic.

Administrarea orală este în general bine suportată, absorbția este bună și se obțin niveluri utile în singe și în țesuturi (cu excepția lichidului cefalorahidian). Acidul fusidic se elimină încet, astfel încât se pot observa fenomene de acumulare, dacă doza zilnică depășește 2,5—3 g; din această cauză, în cazurile în care s-a început un tratament masiv cu 3—6 g/24 de ore, după 2—3 zile dozele trebuie reduse la 2 g/24 de ore. Acidul fusidic poate fi administrat și pe cale intravenoasă, în perfuzii, deși poate produce uneori o ușoară hemoliză. Nu poate fi administrat intramuscular, deoarece produce necroză locală !

Cea mai mare parte din acidul fusidic este degradat în ficat în produși inactivi, care se elimină prin bilă și prin scaun. Nivelurile active din scaun și din urină sunt mici.

Acidul fusidic poate produce rareori incidente minore ca grețuri, vărsături, iar în administrare intravenoasă poate produce fenomene locale iritative.

Indicația majoră a acidului fusidic rămîne *infecția stafilococică gravă cu rezistență sau alergie la penicilină (și la celelalte antistafilococice).*

Vancomicina este un antibiotic glicoprotidic, bacteriostatic și repede bactericid în concentrații apropriate, activ numai în faza de multiplicare bacteriană. Este activ numai pe germeni grampozitivi și inactiv față de cei gramnegativi.

Are activitatea maximă la un pH de 8 ; ea scade la jumătate la un pH de 6,5. Concentrațiile minime inhibitorii, pentru germenii sensibili, se situează între 0,5 și 3 mcg/ml.

Rezistența dobândită se instalează încet. Vancomicina administrată oral nu se absoarbe, iar pe cale intramusculară este contraindicată, deoarece este foarte dureroasă. Se utilizează numai în perfuzie strict intravenoasă, la 8—12 ore interval.

Difuziunea tisulară este bună, putind pătrunde în caz de meningeită și în lichidul cefalorahidian, în concentrații de cca 10—20 de ori mai mici decât în singe. Eliminarea se face relativ încet prin urină, ceea ce expune la acumulări periculoase și impune controlul nivelului sanguin, deoarece concentrații de peste 60—70 mcg/ml sunt foarte periculoase. Vancomicina este un antibiotic deseori greu de suportat, expune la tromboflebite medicamentoase și la fenomene alergice. Vancomicina este *nefotoxică și ototoxică*. Singura indicație rămâne infecția stafilococică gravă, care nu poate fi tratată cu nici un alt antibiotic.

Ristocetina (Spontin), antibiotic foarte asemănător vancomicinei în privința insușirilor negative, este activ față de stafilococ și de bacilul tuberculos. Din cauza marilor lui inconveniente *actualmente este scos din uz !*

Bacitracina, antibiotic polipeptidic bacteriostatic și bactericid, este activ pe germeni grampozitivi și neisserii. Rezistența se instalează încet ; nu s-a semnalat rezistență încrucișată față de alte antibiotice. Administrat pe cale orală nu se absoarbe și se elimină sub formă activă prin scaun. Administrarea intramusculară este dureroasă. Bacitracina difuzează în țesuturi, dar nu în L.C.R. Are o nefotoxicitate marcată. Se utilizează în aplicații *locale* și exceptional pe cale orală. Sub control sever, se poate utiliza și pe cale intramusculară în infecții stafilococice rezistente la alte antibiotice.

Bacitracina + neomicina (Nebacetina) poate fi administrată pe cale orală în enterite stafilococice sau utilizată local pe focare infecțioase.

Lizostafina este o enzimă izolată dintr-un stafilococ special, care are o foarte intensă acțiune litică față de toți stafilococii sensibili sau rezistenți la penicilină sau alte antibiotice, fie că sunt vii, fie că sunt morți !

TABELUL XXXV

**Antistafilococice de excepție
Cale de adminstrare, doze, niveluri**

	Cale	Doză/24 ore		Nivel (mcg/ml)			
		Adult	Copil (pe kilocorp)	Ser	Urină	Bilă	L.C.R.
<i>Fucidina</i> (acidul fusidic)	Orală	1-2-3-6-11 g (in 2-4 prize)	20-40-60 ! mg	50-20-5 (cumulare) (120 l)	0,3-0,8	100-1000 ?	0
	I.V.	1-1,5 g	20-40 ! mg	100-5			
<i>Vancomicina</i>	I.V.	1-2 (3 !-4 !) g (in 2-4 perfuzii)	20-40 mg	40-20-2 (60 l !)	100-300 (2000 l !)	10-30	In caz de me-ningită 5-10 !
	Orală	80 000-120 000 u.	1 000 u.				
<i>Bacitracina</i>	I.N.	60 000-100 000 u.	200 u.	1-0,3-0,03	0,2-0	?	0
	I.R.	10 000 u.	250-800 u*				10-100

* Nu reprezintă doza/kilocorp ci doză totală pentru un copil de 0 - 2 ani

Nu s-a descris rezistență încrucișată cu alte antibiotice și nici fenomene de antagonism.

Concentrațiile minime active (bacteriostatice, bactericid și litic) se situează între 0,01 și 0,4 meg/ml.

Experimental pe animal cu septicemie stafilococică, lizostafina s-a arătat foarte activă, dar nu s-a introdus încă în terapia umană.

Pentru acțiunea antistafilococică se va consulta și tabelul XIII, la pag. 150.

Redăm în tabelul XXXV și XXVI principalele însușiri ale acestor antibiotice.

TABELUL XXXVI

**Antistafilococice de excepție
Spectrul de acțiune (CMI = meg/ml)**

	Acid fusidic	Vancomicina	Bacitracină
Stafilococ	0,04–0,2	0,5–6	0,05–100
Streptococ piogen	4,2–16–36	0,5–3	0,0005–2
Streptococ viridans	2	0,5–5	0,3–3
Streptococ fecal (enterococ)	4–6–25	1–5–10	0,08–3
Pneumococ	5–16–36	0,5–1	0,002–30
B. difteric	0,004–0,005	0,5–1	0,004–0,01
Gonococ	0,4–2	—	0,006
Meningococ	0,6–1	—	0,01

4.1.10. Grupa antibioticelor de uz local

Pentru ca un antibiotic sau chimioterapic să poată fi aplicat local, trebuie să fie utilizat într-o formă nemijlocit activă, adică să nu se folosească derivate, care nu devin active decât după ce suferă un proces enzimatic în organism (de ex. hemisuccinatul de cloramfenicol nu devine activ decât după ce trece prin ficat). De asemenea, de preferință, substanța trebuie să fie nu numai bacteriostatică, dar și bactericidă, să nu fie iritantă, să aibă o solubilitate și o resorbție redusă (pentru a persista mai mult timp la locul de aplicare) și să nu fie inactivată de condițiile locale de pH sau de produsele care se pot afla la locul respectiv.

Multe antibiotice și chimioterapice pot fi utilizate local.

TABELUL XXXVII

Listă principalelor antibiotice și chimioterapice de administrare orală (sau în cismă) pentru acțiunea lor precumpărtoare în lumenul și la nivelul mucoaselor tubului digestiv

Antibiotic	Doză/24 ore.			Observații
	Adult	Prize pe 24 ore	Copil	
Streptomycină	1–6 g	4	50–150 mg/kilocorp	
Paromomicină	1–4–6 ! g	4	50–80 mg/kilocorp	
Kanamicină	1–6 ! g	4	50–100 mg/kilocorp	După 1–8– (30) zile se selecționa mutante rezistente
Neomicină	4–8–10 ! g	4	30–60–100 mg/kilocorp	
Framicetină	2–4 g	4	10–60 mg/kilocorp	
Monomicină	1 500 000 u.	6	25 000 u./kilocorp	
Polimixină	2–3 Mega u.	4	100 000 u./kilocorp (5–20 mg/kilocorp)	După 8–30 zile se pot selecționa mutante rezistente Concentrație în fecale 100 mg/g
Colistină	100 000–1 000 000 u. (200–300 mg)	4	3–16 mg/kilocorp	După 8–30 de zile se pot selecționa mutante rezistente
Sulfometilpolimixina B și E	240–320 mg≈3–4 Meg. u.	4	1,5–3 mg/kilocorp	
Furazolidona	200–400 mg	4	5–10 mg/kilocorp	95 % se elimină inactiv. Concentrația în fecale substanță activă 20–50 meg/g

Bacitracină (și Nebacetin)	80 000–120 000 u.	4	1000 u./kilocorp	Concentrație în fecale de cca. 1 000 u./g.
Ftalilsulfatiazol	5–8 g	4	0,2–0,4 g/kilocorp	Tratament de 5–15 zile
Formosulfatiazol	8–15 g	4	0,2–0,5 g/kilocorp	
Nisulfazol (Salazopirin)	4–6–8 g, apoi întreținere cu 1,5–3 g			Tratamentul poate fi continuat luni (și ani)
Dicloroxichinaldină (Sapsan, Siostesan)	600–1 200 mg (6–12 tablete)		40–60 mg (4–6 microtablete)	Tratament de 8–15 zile, eubiotic și antifungic
Dibromhidroxichinoleina 200 mg/tabletă Dibrombenzoiloxichinolină 40 mg/tabletă (Intestopan)	1–3 g (3–12 tablete a 250 mg)		10–50 mg/kilocorp (2–4 tablete mici)	Tratament de 8–15 zile, eubiotic și antifungic
Iodelorhidroxichinoleină + antispastic (Mexafom)	0,750–1 500 g (3–6 tablete)		50–100 mg/kilocorp (1–3 microtablete)	Tratament de 8–10 zile (atenție la conținutul în iod și antispastice)
Nistatin (Stamicin)	1–4 milioane u.	4	10 000–20 000 u./kilocorp	Antifungic. Acțiune locală (tablete sau pulbere, nu drajeuri!)

Furazolidona, sulfamidele neresorbabile și sulfamidele cu acțiune ultraprelungită (precum și tetraciclinele) au fost utilizate în profilaxia pe scurtă durată și în tratamentul holerel.

Furazolidona pare mai activă în infecțiile enterale decât rectocolitice (procent mai ridicat în substanță activă în regiunile superioare ale intestinului). Antiseptice-dezinfectante orale. Guanofiazină, denumire provizorie (*Faringo-sept*) are acțiune intensă față de streptococi.

TABELUL XXXVIII

Lista principalelor antibiotice și chimioterapice de aplicare locală pe tegumente, plăgi, mucoase, (cu excepția conjunctivel), cavități naturale, seroase (cu excepția meninges)

	Tegumente	Mucoase	Plăgi	Cavitate naturale	Seroase	Observații
<i>Sulfamide</i>	—	Da	Da	Da	Da	În pulbere sau soluții aplicate local
<i>Mefenid (Marfanil)</i>	—	—	—	—	—	
<i>Sulfatolamid (Marbadal)</i>	—	Da	Da	Da	Da	Idem, ca pentru sulfamide
<i>Peniciline și cefalosporine</i>	—	(Da)	(Da)	(Da)	(Da)	Atenție la pH-ul soluțiilor și la fenomene alergice. Se utilizează aceeași soluții, ca și pentru injecții intramusculare sau mai diluat de 5–10 ori Doze 1/10–1/20 din doza zilnică, în funcție de spațiul în cauză
<i>Oligozaharide, aminoglicoizide și polipeptide ciclice</i>	—	Da	Da	Da	Da	Idem. Atenție la efectul curarizant pe diafragm al neomicinei și al substanțelor înrudite. Atenție la doza totală (eventual toxică)
<i>Macrolide și „rudele” lor</i>	—	Da	—	Da	(Da)	Idem. Utilitate limitată Pulberi, unguent, pomezi, soluții 1–2–5%
<i>Tetracicline</i>	—	Da	—	Da	(Da)	Idem. Utilizare limitată
<i>Cloramfenicol</i>	—	(Da)	—	(Da)	(Da)	Foarte rar indicat, deoarece cloramfenicolul administrat oral (sau parenteral) difuzează foarte bine în țesuturi și umori
<i>Bacitracina singură sau asociată cu neomicina (Nebacetin)</i>	—	Da	Da	Da	Da	Soluții, pomezi, unguente, spray, părberi 250–500–1 000 u./ml
<i>Furazolidona (Furoxon)</i>	—	Da	—	Da	—	Pulbere 1%, ovule a 100 mg Atenție la fenomene alergice
<i>Nitrofural (Furacin)</i>	—	Da	Da	Da	—	Pulbere 1%, unguent, 0,2% Soluții 0,02%, ovule a 100 mg
<i>Nitrofuroxima (Mycofur)</i>	—	(Da)	—	Da	—	Idem. Ovule
<i>Nitrofurprazina (Carofur)</i>	—	Da	(Da)	Da	(Da)	Soluție 0,1%

TABELUL XXXVIII (Continuare)

	Tegumente	Mucoase	Plăgi	Cavitate naturale	Seroase	Observatii
Nitrat de argint (soluție în apă distilată)	—	(Da)	Da	Da	—	Soluții 1/10 000—1/1 000
Cloramină	—	—	Da	(Da)	—	Soluții 0,2—1 %
Clorhexidina (Hibitane)	Da	(Da)	Da	Da	—	Pe piele, soluție 0,5% (eventual în alcool 70%) pe unele mucoase (ex. vezicală) soluție 0,02%, pe plăgi soluție 0,05%
Hexaclorofen	Da	—	Da	—	—	Pe piele, soluție în săpun 2%
Nistatina (Stamicin)	Da	Da	(Da)	—	—	Pulbere foarte fină

În funcție de locul lor de utilizare, aceste substanțe pot fi împărțite în mai multe subgrupe: utilizarea *în tubul digestiv*, pe *suprafața tegumentelor*, a *mucoaselor*, a *plăgilor*, în *cavitatele naturale* (sinusuri, vezică urinară etc.), în *seroase* (sinoviale, pleurale, peritoneale etc.), în *spațiul subarahnoidian*, *în ochi* etc.

Pentru toate aceste utilizări se va ține seama de *forma de condiționare*, de *solventul* sau *excipientul utilizat*, de *pH*, de *concentrația substanței* și de *doza totală* utilizată (având în vedere nu numai efectul local, dar mai ales posibilitatea de resorbție cu efecte învecinate sau la distanță).

Redăm în continuare, sub formă de tabele principalele antibiotice și chimioterapice care intră în această grupă.

4.1.10.1. Antibiotice și chimioterapice folosite pentru acțiunea lor în tubul digestiv (tabelul XXXVII).

4.1.10.2. Antibiotice și chimioterapice de aplicare pe tegumente, mucoase, seroase, plăgi etc. (tabelul XXXVIII).

4.1.10.3. Antibiotice și chimioterapice de aplicatie locală în ochi (în sacul conjunctival și în injecții subconjunctivale)

Pentru tratamentul infecțiilor conjunctivale, ale căilor lacrimale și ale ochiului se pot utiliza pe cale generală toate antibioticele indicate de felul infecției, dar pătrunderea locală în ochi este, de regulă, cu totul

insuficientă și din această cauză se recurge, pentru afecțiunile polului anterior, la aplicații locale (colir, picături, unguent) aplicate în sacul conjunctival sau pe cornee. În infecțiile globului ocular se fac injecții subconjunctivale cu soluții de antibiotice, care trec de acolo bine, în umoarea apoasă și ceva mai puțin bine în vitros.

Dacă la soluțiile de antibiotice pentru injecții subconjunctive se adaugă adrenalină, se pot obține în umoarea apoasă, concentrații de antibiotice de 5—6 ori mai ridicate și de 2—4 ori mai persistente, decit dacă se utilizează soluții apoase simple. (Injecția intraoculară se utili-

TABELUL XXXIX

Antibiotice și chimioterapice de aplicare locală în ochi

	<i>In sacul conjunctival (colir, picături, unguent)</i>	<i>Injecții subconjunctivale (în volum de 0,3—1 ml)</i>
Sulfacetamidă	Colir 10% ; unguent 5%	Contraindicat
Penicilină G	Soluție extemporanee de 2 500—20 000 u./ml	250 000—500 000 u./ml
Meticilină	Soluție extemporanee 100—200 mg/ml	200 mg/ml
Streptomycină	Soluție 10—20 mg/ml	100 mg/ml
Kanamicină	5—10 mg/ml	10—20 mg/ml
Neomicină	3,5—10 mg/ml	50—100 mg/ml
Tetracicline	2—5 mg/ml (indicație rară)	Contraindicat
Cloramfenicol	4—10 mg/ml (indicație rară)	1 mg/ml (indicație f. rară)
Bacitracină (sau Nebacitină)	250—1 000 u./ml	10 000 u./ml
Polimixină, colistină	1—2,5 mg/ml	5—10 mg/ml
Nistatină	100 000—500 000 u./ml, în dispersie foarte fină	50 000 u./ml în dispersie foarte fină
Amfotericină B	2,5—10 mg/ml	0,1—1 mg/ml, deseori iritantă
Iodoxuridină IDU (Kerecid)	Colir 0,1% : o picătură din oră în oră, apoi la 2 ore; nu peste 10 zile	Nu este cazul Contraindicată!
Nitrat de argint (soluție apoasă)	Soluție apoasă 5/1 000 <i>Metodă de elecție</i> <i>În profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născuți</i> Soluție 0,5—1% în conjunctivita cu piocianic	Nu este cazul Contraindicat!

zează excepțional, ea nu poate fi deseori repetată și este de eficacitate redusă).

Pentru ca un antibiotic sau chimioterapeutic să poată fi utilizat în aceste scopuri trebuie să îndeplinească următoarele condiții: soluția să fie neiritantă, izotonica, cu un pH aproape neutru, să conțină doza utilă într-un volum mic (1—3 picături, pentru instilare în sacul conjunctival, și 0,3—1 ml în injecții subconjunctivale), și neapărat să fie *strict sterilă*. De observat că terapia cu antibiotice și cortizon, pe lângă avantajele aduse, au mijlocit răspândirea (uneori extrem de periculoasă și chiar dramatică) a unor infecții oculare cu germenii rezistenți ca *piocianicul* și *agenții micotici*.

Se va da atenție la eventualele fenomene alergice și iritative locale (vezi tabelul XXXIX).

4.1.10.4. Antibiotice și chimioterapice, care pot fi aplicate în spațiul subarahnoidian sau intracisternal (tabelul XL)

4.1.11. Grupa antibioticelor și a chimioterapicelor utile în infecțiile urinare

Teoretic toate antibioticele și chimioterapicele, care se elimină prin urină în concentrații eficace și de preferință care exercită un efect bactericid și care pot fi administrate timp indelungat, pot fi utilizate și în tratamentul infecțiilor urinare.

Dintre sulfamide, se vor alege acelea care permit realizarea unui nivel antimicrobian eficace atât în parenchimul renal, cât și în urină, de ex., sulfizoxazol (*Neoxazol*), sulfametina (*Sulfametin*, *Bayrena*).

O serie de substanțe însă, de compoziție chimică foarte diferită, se utilizează aproape numai în infecții urinare, deoarece numai în urină (uneori în urină acidă) sunt capabile să asigure o acțiune antimicrobiană eficace.

Acțiunea lor antimicrobiană este deseori slabă, mai degrabă bacteriostatică decât bactericidă, dar ele pot fi totuși foarte utile, uneori fiind singurele utilizabile atât în puseul acut, cât și în tratamente prelungite.

Cităm astfel în ordine alfabetică :

Cicloserina, antibiotic tuberculostatic, se concentrează în urină, unde are o acțiune antimicrobiană, uneori utilă față de colibacili. Nu prezintă rezistență încrucișată cu alte antibiotice.

Mandelamina conține cel puțin 45% metenamină (hexametilenetetramină), cu cel puțin 50% acid mandelic. Are acțiune bacteriostatică

TABELUL XL

Antibiotice și chimioterapice de aplicare locală intracibidiană și intracisternală*

	<i>Intrarachidian</i> **		<i>Toleranță</i>
	Adult	Copil	
Sulfamide	Contraindicație	Contraindicație	Iritant. Arahnoidite
Penicilină G	5 000—15 000 u.	1 000—2 500 u.	Medioeră. Uneori iritantă În doze mari, convulsivantă
Meticilină	10—20 mg	3—5 mg	Mulțumitoare, rar irritantă
Oxacilină	5—20 mg	2—4 mg	
Ampicilină	10—30 mg	3—8 mg	
Carbenicilină	10—40 mg	?	
Cefaloridină	10—40 mg	3—8 mg	
Streptomycină	50—100 mg	8—10 mg	? Experiență limitată
Kanamicină	5—10 mg	2—4 mg	Mediocră, irritantă, convulsivantă uneori
Gentamicină	3—5 mg	1 mg	
Neomicină și framicetină	5—10 mg	1—2 mg	
Polimixină	2—5 mg	1—2 mg	Mulțumitoare
Colistină	10 000—20 000 u.	1 000 u.	
Bacitracină	5 000—10 000 u.	250—1 000 u.	
Amfotericină B	0,5 mg (0,1) în 20 ml, foarte încet, după prelevare de 20 ml L.C.R., injectat împreună cu 20 mg hidrocortizon		Bine suportată Nu se amestecă cu procaină
			Iritație locală, parestezii, febră, arahnoidită, radiculită

* Intracisternal se introduce 1/4—1/10 din doza recomandată pentru administrare intrarachidiană.

** Cu excepția amfotericinei. Antibioticele care se administrează intrarachidian, se introduc o dată pe zi, cel mult

și eventual bactericidă, aproximativ de aceeași ordine de mărime ca și aceea a sulfamidelor, fiind activă numai în mediu puternic acid (pH 5) prin degajare de aldehidă formică [urina trebuie acidificată înainte de începerea tratamentului, prin ingestia de 4—10 g de metionină sau de 5—10 g de clorură de amoniu (*Diurocard*)]. Mandelamina este mai bine tolerată, decât fiecare componentă în parte.

TABELUL XLI

Chimioterapice speciale utile (numai) pentru infectii urinare
Doze, niveluri

	Doză/24 ore		Mod de administrare	Observații
	Adult	Copil		
<i>Cicloserina</i>	250 mg, se crește treptat la 500 (8–12 mg/mg pe kilocorp)	15–20 mg pe kilocorp	Poate fi utilizată în cure prelungite de 4–6 luni și chiar mai mult, sub control medical	Nivel urinar: 500–1 000 mcg/ml. Contraindicată la bolnavii cu psihoze și insuficiență renală, la femei gravide și la copilul mic. Poate produce agitații și convulsii. În doze moderate, administrate o dată la 2 zile, pe timp îndelungat, poate reduce frecvența puseurilor acute la bolnavii cu colibacilurii cronice sau recidivante
<i>Mandelamina</i>	3–4 g	30–50 mg pe kilocorp	Poate fi utilizată în cure prelungite (eventual reducind doza)	Se va acidifica urina la pH 5 (cu 4–10 g metionină sau clorură de amoniu) De 3 ori mai activ la pH 5 ca la pH 5,5. Poate produce fenomene de iritație vezicală. Contraindicată în insuficiență renală și hepatică. Inactivă în infecții cu proteu (și piocianic)
<i>Metenamina</i>	1–3 ! g	10–20 mg pe kilocorp	Poate fi utilizată în cure prelungite, sub control medical	Idem ca la mandelamină Mai puțin bine suportată! Nu se va prescrie împreună cu sulfamide (precipitat inactiv)
<i>Acid nalidixic</i>	3–4 g, timp de 7–14 zile, apoi 1–2 g	50 mg/ kilocorp	Poate fi utilizat timp îndelungat sub control medical	Nivel urinar: 200–1 000 mcg/ml. Acțiune antagonistă față de nitrofurantoină. De obicei, inactivă față de piocianic
<i>Nitrofurantoina</i>	300–600 ! mg, timp de 4–7 zile, apoi 100 mg	5 mg/ kilocorp, timp de 4–7 zile, apoi 2–3 mg/kilocorp	Cure prelungite de mai multe luni, sub control medical	Nivel urinar: 50–500 mcg/ml. Acțiune antagonistă cu acidul nalidixic. De obicei, inactivă în infecții cu piocianic
<i>Terizidona derivat de cicloserină (In Urovalidin)</i>	600–1 200 mg, timp de 7–10 zile	6–8 mg pe kilocorp	În doze mai mici, poate fi prescris timp îndelungat, sub control medical	Nivel urinar: 150–400 mcg/ml. Aceleași observații ca la cicloserină, în concentrații egale pare mai puțin activ decit cicloserina. Este însă mai bine tolerată. Contraindicată la femei gravide și la copilul mic

TABELUL XLII

**Chimioterapice speciale utile (numai) pentru Infecții urinare
Acțiune antimicrobiană în urină a unor antibiotice, chimioterapice și „dezinfecțante” urinare
Spectru de acțiune (CMI: meg/ml)**

	Cicloserină	Acid nalidixic	Terizidonă (din Urovaldin)	Metenamină Mandelamină
Stafilococ	50	50	?	Inactivă
Streptococ fecal (enterococ)	200	500	?	Inactivă
Colibacil	100–200	3–8	100–200	Activă
Klebsiele	400	2–5	> 500	Variabil
Proteu	> 500	2–20	> 500	Inactivă
Piocianic	500	200–500	400–500	Rar activă
Gonococ	Inactivă	1	Inactivă	Inactivă
Meningococ	Inactivă	1	Inactivă	Inactivă

pH-ul optim: 6-8 pentru cicloserină și terizidonă;
5, pentru metenamină și mandelamină;
5-6 pentru acidul nalidixic.

Metenamina sau hexametilentetramina (*Metenamin*, *Urotropin*) are acțiune antibacteriană prin degajarea de aldehidă formică în mediu acid. Trebuie ingerată în cașete enterale sau dizolvată în apă și ingerată pe stomacul gol, pentru a trece repede în intestin. Este activă numai în mediu acid (pH 5) față de mai toți germenii (cu excepția germenilor care alcalinizează puternic urina, ca de ex. proteu). Este activă și față de candidi. Poate produce iritație vezicală, cistită medicamentoasă, hematurie. Tratamentul cu alcaline ameliorează aceste simptome, inactivând totodată metenamina.

Acidul nalidixic are o acțiune numai bacteriostatică față de o serie de germenii gramnegativi. Este mai activ în mediu acid. Nu prezintă rezistență încrucișată față de alte antibiotice. Are acțiune net antagonistă cu *nitrofurantoina*.

Nitrofurantoina are o acțiune aproape numai bacteriostatică. Este activă în mediu acid. Nu prezintă rezistență încrucișată cu alte antibiotice sau chimioterapice, cu excepția derivaților de nitrofuran. Are acțiune net antagonistă față de acidul nalidixic.

Terizidona, având formula chimică izoxalidiniliminometilbenzen, este un derivat de cicloserină, fiind componentul principal al unui pre-parat (Urovaldin), cu acțiune bacteriostatică față de majoritatea tulpinilor de colibacil, klebsiele, enterococ și, în mai mică măsură față de proteu; nu are acțiune asupra picocianicului. Germenii pot dezvolta rezistență.

Redăm la pag. 271, 272, 274, sub forma unor tabele rezumative lista chimioterapicelor, care pot fi utilizate în infecțiile urinare, menționind totodată cîteva caractere mai importante (tabelele XLI, XLII, XLIII).

4.1.12. Grupa substanțelor antituberculoase

Dintre zecile de antibiotice și chimioterapice încercate în tuberculoză, nu vom menționa decît cîteva mai des utilizate. Redăm la pag. 278, în tabelul XLIV lista tuberculostaticelor majore, cu însușirile lor principale, și în tabelul XLV, la pag. 280, lista tuberculostaticelor ajutătoare, cu însușirile lor principale.

4.1.13. Grupa substanțelor antifungice

Utilizarea largă a antibioticelor și a corticosteroizilor, folosirea indelungată a cateterelor intravenoase și a tratamentelor citostatice sau imunosupresive în afectiuni proliferative și boli de sînge, favorizează în largă măsură imbolnăvirile micotice de suprafață și viscerale. Studiul substanțelor antimicotice este încă la început. Multe substanțe antimicotice sunt practic insolubile în apă, neresorbabile din tubul digestiv și au doar o activitate de contact. Ele vor fi utilizate în aplicații locale; tipul acestor substanțe este nistatina. Alte substanțe antimicotice pot fi utilizate nu numai local, dar și în administrări intravenoase și intrarahidiene, dar sunt relativ iritante și toxice; tipul acestor substanțe este amfotericina B. Alte substanțe antimicotice se resorb din tubul digestiv, produc niveluri sanguine ineficace, dar se concentrează în stratul keratic al pielii și în păr, ajungînd aici la concentrații active; tipul acestor substanțe este griseofulvina.

Redăm în ordine alfabetică lista cîtorva substanțe antifungice cu principalele lor însușiri:

Amfotericina B. Fungistatic solubil, cu resorbție locală slabă; iritant. Se administrează intravenos, în perfuzie lentă de 4–6 ore, în doză de 0,7–1 mg/kilocorp, dizolvat în soluție glucozată 5% (nu în soluție salină izotonica, deoarece precipită!!), în concentrație de 0,1 mg/ml. Se face o singură perfuzie pe zi, de preferat una la 2 zile, timp de 4–8 săptămîni, fără să se depășească doza totală de 2–4 (6!!) g. Pentru a face administrarea mai ușor de suportat, se începe tratamentul cu doze progresive: 1 mg (în 250 ml soluție glucozată), în prima zi, dublind doza în zilele următoare, pînă la doza terapeutică de 0,7–1 mg/kilocorp. Perfuzia trebuie precedată de o premedicație antipiretică și antihistaminică.

TABELUL XLIII

274

Grupa antibioticelor și chimioterapicelor utile în infecțiile urinare
Tabel rezumativ al principalelor însușiri ale substanțelor utilizate (în ordine alfabetică)

Antibiotic (doză medie/zi, la adult)	Acțiune		Nivel (mcg/ml)		pH		Nefotoxicitate	Instalaarea rezistenței	Administrație prelungită
	Bacteriostatică	Bactericidă	Urinar	Sanguin	Optim	Soldere de acțiune			
Acid nalidixic (4 g)	+++	+	200—1 000	0,5—30	5—6	Scade de 3 ori la pH alcalin	Reducă (albuminurie)	Variabil, (rezistență în 1—2 luni)	10—20 zile (până la 4—6 luni în doze de 1—2 g/zi)
Ampicilină (3—6 g)	+++	++	200—6 000	0,05—16	5,5	Scade de 10 ori, la pH alcalin	Reducă (totuși de luat în seamă) (albuminurie)	Încet pentru germei grampos.; rapid la bac. gramneg.	Da
Carbenicilină (5—15—30 g)	+++	++	400—4 000	0,5—25	5—6	Scade la pH alcalin	Foarte redusă (albuminurie)	Relativ încet (uneori repede)	Da
Cefalotină (5—10—15 ! g) Cefaloridină (2—4 g)	+++	++	100—1 000	0,4—30	6—9	—	Reducă, de luat în seamă pentru cefaloridină	Relativ încet la cocci grampos.; repede la bac. gramneg.	Da
Cicloserină (250—500 mg)	++	—	100—5 000	10—30	6—8	—	Reducă	Încet	Da, sub control medical
Cloramfenicol (2 g)	+++	—	30—400	1—30	2—9	—	Reducă	Variabil	Periculos în cure repetate și în doze totale peste 25—35 g





Colistină și polimixină (4–6 Mega U.)	+++	+	10— 400	0,1— 5	6—7	Scade de 2—4 ori, la pH alcalin	Nefrotoxice	Variabil, relativ repede	Periculos peste 10 zile!
Eritromicină (2–3 g)	+++	(+)	5—60	1—10	8	Scade de 2—4 ori la pH acid	Foarte re- dusă	Relativ repede	Da
Gentamicină (60—150 mg)	+++	+++	10—40	0,4— 16	8	Scade de 2—4 ori la pH acid	Nefrotoxică	Relativ repede	Periculos peste 10 zile! (de supravegheat)
Kanamicină (1 g : 250 mg × 4, în total nu peste 10—12g)	+++	+++	100— 600	0,5— 20	8	Scade de 2—4 ori, la pH acid	Nefrotoxică	Relativ repede	Periculos peste 10 zile! (de supravegheat)
Meticilină (4—6—8 g)	+++	++	100— 3 000	0,3— 30	5	Scade de 2—4 ori, la pH alcalin	Relativ re- dusă; poate produce hematurie	Încet la coci grampoz.	Da; atenție la alergie, febră medicamentea- să și hematurie
Neomicină (50— 100 mg, în instilații vezicale)	+++	+++	Numai în trata- ment local		8	Scade de 2—10 ori, la pH acid	Nefrotoxică!	Relativ repede	Numai în trata- ment local
Nitrofurantoină (300—100 mg)	+++	—	50— 500	0—1	5	Scade de 10—20 ori, la pH alcalin	Relativ, bine tole- rat	Încet	Se poate admi- nistra în cure prelungite (100 mg/24 ore)
Novobiocină (2—3 g)	+++	+	2— 100	1—40	6	Scade de 2—5 ori, la pH alcalin	Reducă	Relativ repede	Peste 10 zile pe- riculos (erupții alerгice)
Oxacilină (3—4 g)	+++	++	100— 2 500	1—20	5	Scade de 2—10 ori, la pH alcalin	Foarte re- dusă	Relativ încet	Poate fi admi- nistrat 20—30 de zile

TABELUL XLIII (continuare)

276

Antibiotic (doză medie/zi, la adult)	Acțiune		Nivel (mcg/ml)		pH		Nefrotoxicitate	Instalația rezistenței	Administrare prelungită
	Bacteriosta- tică	Bactericidă	Urinar	Sanguin	Optim	Scădere de acțiune			
Penicilină (1,2–4,8 Mega U.)	+++	++	10– 2 000	0,2– 10 (100 !)	5	Scade de 2–10 ori, la pH alcalin	Foarte re- dusă	Încet	Da
Rifampicină (600–900 mg)	+++	++	10– 300	5–50	5–8	—	Foarte re- dusă	Foarte rapid	Contraindicată, din cauza re- zistenței do- bindite rapid
Streptomycină (1 g : 250 × 4)	+++	++	100– 1 000	3–50	8	Scade de 10–15 ori, la pH acid	Relativ, pu- tin nefro- toxic	Foarte rapid	De controlat re- zistența dobini- dită, alergie și toxicitate
Sulfizoxazol (4–6 g) sau sulfametină (1,5–0,5 g)	++	—	100– 1 000	50– 150	6–8	—	Foarte re- dusă	Încet	Atenție la cure de peste 10–20 de zile
Sulfametoxazol + trimetroprim (1 g) (Septrin)	+++	++	50– 1 500	50–30	5–6	Scade la pH alcalin	Foarte re- dusă	Încet	Atenție la cure de peste 30–90 de zile
Tetraciclină (2–3 g)	+++	—	40– 300	0,5– (30 !)	8	Scade de 4–6 ori la pH acid	Foarte re- dusă	Relativ încet	Da
Metenamină (1–3 g) de acidifiat urina	++	—			5	Scade de 10– 20 ori la pH alcalin	Foarte re- dusă (cistită, he- maturie)	Încet	Cure repetate de 10–15 zile (atenție la cistită medicamenteasă)
Terizidonă (în Urovalidin) (600–1 200 mg)	++	—	100– 400	—	6–8	—	Redusă	Încet	Cure de 10–15 zile, pot fi pre- lungite, dar sub control medical



Eventual, se poate adăuga în perfuzie și 25 mg de hemisuccinat de hidrocortizon.

Administrarea *intrarahidiană* este precedată de o injecție intrarahidiană de 10—20 mg de hemisuccinat de hidrocortizon, apoi se introduc 0,5 mg de amfotericină foarte încet, diluate în L.C.R. Administrările intrarahidiene se repetă la 2—3 zile interval; în total se fac 10—30 de introduceri intrarahidiene.

Amfotericina B poate fi administrată și local.

Amfotericina B este *iritantă*, produce *tulburări intestinale*, este *nefotoxică, neurotoxică, hepatotoxică*, produce *tromboslebită medicamentoase și reacții alergice* și din această cauză, nu poate fi administrată decât la bolnavi bine selectați, spitalizați și sub control medical strict.

Candididina. Este un fungistatic insolubil, neresorbabil, de aplicație locală (pomezi 1%; ovule vaginale, cu 3 mg candididină, care se administrează de 2 ori pe zi, timp de 10 zile, în candidioza vaginală).

Clotrimazol (Bay b 5 097) este un fungistatic sintetic, care se absoarbe din tubul digestiv și produce niveluri sanguine active. Doza medie pe zi este de 60 mg/kilocorp. Tratamentul poate dura 15 zile. Toxicitatea este redusă. Experimentarea substanței a arătat că este activă în candidioze, în histoplasmoză și în aspergiloza viscerală. Substanța pare promițătoare, dar experimentarea clinică este încă redusă.

5-fluorocitozina este un fungistatic sintetic, netoxic. Poate fi prescris în doze de 4—6 g/24 de ore (50—100 mg/kilocorp), timp de 10—40 zile. Realizează niveluri sanguine și în L.C.R. de 10—30 mcg/ml (NEI = 1—30). S-au obținut rezultate bune în histoplasmoză, în septicemii cu candide și în meningita cu *Cryptococcus neoformans*. Substanța pare promițătoare, dar experiența clinică este încă redusă.

Griseofulvina. Antibiotic fungistatic, se administrează pe cale orală (fin pulverizat); se absoarbe bine și produce niveluri sanguine foarte mici, dar se concentrează în keratina pielii și a părului, exercitând cu timpul un efect terapeutic în dermatofiții și în onicomicoze. Doza zilnică este de 1,5 g, timp de o lună, apoi 1 g/zi sau de 50 mg/kilocorp în primele 5 zile, apoi de 6—7 mg/kilocorp în zilele următoare, timp îndelungat.

Tratamentul este în general bine suportat; uneori, produce cefalee, grețuri și rareori erupții.

Hamicina este un fungistatic de contact asemănător tricomicinei. Poate fi administrată pe cale orală și aplicată local, având un efect asemănător nistatinei.

Nistatina (*Stamicin, Mycostatin*). Este un fungistatic (și fungicid) de contact, practic insolubil în apă și greu resorbabil. Se utilizează local, în pulbere fină, în cașete, tablete sau drajeuri, sau încorporat în diferite vehicule, condiționat în pulberi, suspensii, evule. Aplicațiile

TABELUL XLIV

278

Grupa antibioticelor și chimioterapicelor antituberculoase*
Însușirile principale ale tuberculozaticelor majore, de uz larg (în ordine alfabetie)

	<i>Etabutol</i> (Tbutol)	<i>Eltionamid</i> (Nizotin, Trecator)	<i>H.I.N.</i> (Izoniazid)	<i>P.A.S.</i>	<i>Rifampicind**</i> (Rifadin, Rimactan)	<i>Streptomicind***</i> (<i>Strepcil</i> , <i>Streptomicina</i>)
CMI mediu (mcg/ml) pentru b. Koch pe: mediu Löwenstein	1–2	10–20	0,05–0,1	0,5–2	0,5–5	1–3
mediu Youmans	1,2	0,5–10	0,05	0,5	0,15	0,4
Aceiune pe mico bacterii atipice	De obicei activ	Variabilă	De obicei inactivă	Des inactiv	De obicei activă	Variabilă, des inactivă
Aceiune bacteriostatică	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Aceiune bactericidă	—	Da, în concen- trații mari și cu timpul	Da, în concen- trații mari și cu timpul	—	Da	Da, în concentrații mari și cu timpul
Dos- ză pe zi	Adult { mg/kilo- corp grame	25	15	5–10	200–400	10–15!
		1,5	0,7–1	0,5–0,7	12	0,6–0,9
	Copil: mg/kilo- corp	10–15	15–40	5–10	200–300	—
Cale de adminis- trare și ritm	Orală, pe ne- mîncate o sin- gură priză/zi	Orală, cu mesele în 3 prize I.V. în perfuzii <i>Supozitoare</i> (doză 1 1/2)	Orală, dimineață pe mîncate	Orală, 1–3 prize I.V., în perfuzii	Orală, dimineață pe mîncate	I.M., o injecție dimineață
Durata tratamentu- lui în luni (doza totală în g)	12–18 luni (după 3 luni se reduce la 1/2)	6 luni	18–24 luni	1–6 luni (cât suportă)	6–18 luni	4 luni (120–150 g)
Durata pînă la apa- riția rezistenței (în monoterapie)	4–6 luni	1–3 luni	1–6 luni	3–6 luni (parțial)	1–3 luni	2–3 luni (într-o singură treaptă)

Nivel : NEI mediu (coeficient de depășire)	4-7	50-60	60-80	?	70-80	30-40
Pătrundere în pulmoni (raport pulmoni/ser)	Da	Da (0,9)	Da (0,7)	Da	Da (1,6)	Da
Pătrundere în caseum (raport caseum/ ser)	Da	Da (0,7)	Da (0,3)	Da	Da (0,35)	Da
Pătrundere în caverne (raport caverne/ser)		Da (0,8)	Da (0,5)		Da (1,3)	
Pătrundere în celule	Da	Da	Da	—	Da	—
Pătrundere în L.C.R.	Da	Da	Da	—	±	±
Prag de rezistență : mcg/ml	2 (10 %)	20 (10 %)	0,2 (1 %)	0,5 (1 %)	40 (1 %)	4 (10 %)
(procent critic de mutante rezistență)						
Procent de rezistență, la 10^6 germe	500-1 000	1-10	1-10	10-100	1-10	10-100
Principii de supraveghere	Cimp vizual N. auditiv N. vestibular	Hepatotoxicitate	Polinevrītă	Toleranță digestivă	Hepatotoxicitate	N. auditiv N. vestibular
Medicație asocială		Vitamine B ₆ și PP	Vitamine B ₆ (250 mg/zi)	(Primperal) (Emetiral)		Acid pantotenic
Toleranță	Relativ bună	Toleranță digestivă mediocă	Bună	Toleranță digestivă mediocă	Bună (atenție)	Bună (atenție)
Toxicitate	Neurotoxic : ocular, auditiv, vestibular	Hepatotoxicitate	Polinevrītă (mai ales la doze mari)	Alergie Erupții Febră (Icter?)	Icter, lezare hepatică în medicația asociată cu HIN	Neurotoxicitate : n.auditiv, vestibular Albuminurie

* Vezzi „Tuberculoza”, în cap. 2.2.3.

** Vezzi și cap. 4.1.5.

*** Vezzi și cap. 4.1.4.

TABELUL XLV

**Grupa antibioticelor și chimioterapieelor antituberculoase
Însușirile principale ale tuberculostaticelor ajutătoare, de uz restrins
(în ordine alfabetică)**

	<i>Capreomicină</i>	<i>Cicloserină</i> (<i>Tebemicină</i>)	<i>Kanamicină</i>	<i>Pirazinamida</i> (<i>Piralidin</i>)	<i>Tiocarlid</i> (<i>Izoxil</i>)	<i>Viomicină</i>
<i>CMI mediu (mcg/ml) pentru b. Koch pe : mediu Löwenstein</i>	10–15	10–20	10–20	50–200	50–100	1–10
<i>mediu Youmans</i>	2–3	12	0,5–2	10	0,5–5	3
<i>Aceiune pe micobacterii atipice</i>	Variabilă	Variabilă	Des inactivă	Des inactivă	Variabilă	Variabilă
<i>Aceiune bacteriostatică</i>	Da	Da	Da	Da	Da	Da
<i>Aceiune bactericidă</i>			Da, în doze mari			
<i>Doză pe zi</i>	<i>Adult</i> : mg/kilocorp	10–20	15	15–20	40–50	80–100
	<i>grame</i>	0,5–1	0,5–0,75	1	3	10–20
	<i>Copil</i> : mg/kilocorp		20	15	30	6–8
					—	0,5–1
						30
<i>Cale de administrare și ritm</i>	<i>I.M.</i> , în 1–2 injecții	<i>Orală</i> , în 3 prize	<i>I.M.</i> , în 1–2 injecții	<i>Orală</i> , în 3 prize	—	<i>I.M.</i> , în 1–2 injecții
<i>Durata tratamentului în luni (doză totală în grame)</i>	1–2 luni (40–80 g !)	6 luni	1/3–1 lună atenție !! (20–40 !! g)	6–12 luni	—	1–2 luni (40–80 ! g)
<i>Durata până la apariția rezistenței (în monoterapie)</i>	2–3 luni	6 luni (parțială)	1–3 luni	1–2 luni !		1–4 luni

Nivel: NEI mediu (coefficient de depășire)	8–9	3	20–50	?	?	4
<i>Pătrundere în pulmoni</i>	Da	Da	Da	Da	Da	Da
<i>Pătrundere în caseum</i>		Da				
<i>Pătrundere în caverne</i>						
<i>Pătrundere în celule</i>	Da	Da	(Da)	Da	Da	Da
<i>Pătrundere în L.C.R.</i>	(±)	Da	(±)			(±)
<i>Prag de rezistență : meg/ml</i> (procent critic de mutante rezistente)		30 (10 %)		100 (10 %)		
<i>Procent de rezistență la 10^6 germani</i>		500–10 000		5 000–10 000		
<i>Medicație asocială</i>		Tranchilizante, barbiturice				
<i>Principii de supraveghere</i>	N. acoustic N. vestibular Albuminurie	EEG Tulburări de comportament Convulsii	Ototoxicitate N. acoustic (Albuminurie)	Hepatotoxicitate ?		N. acoustic N. vestibular Albuminurie
<i>Toleranță</i>	Atenție !	Variabilă Atenție !	Relativ bună, <i>dar atenție !</i>	Variabilă	Relativ bună	Atenție !
<i>Toxicitate</i>	Neurotoxică Nefrotoxică	Neurotoxică (scoarță)	Neurotoxică Nefrotoxică	Hepatotoxicitate ?		Neurotoxică Nefrotoxică

TABELUL XLVI

Antifungice
Spectrul de acțiune a principalelor antifungice

	Penicillină Sulfamidă Iod	Amfo-ter- cina B	Candi- cidina	Clotri- amazol	5-fluor- cito- zina	Griseo- fulvina	Hami- cina	Nista- tina	Plima- ricina	Sara- micina	Trico- micina	Vario- tina
Actinomyces	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aspergillus	-	±	-	++	-	-	++	++	+	+	-	-
Blastomyces dermatitidis	-	++	++	-	-	-	-	++	+	++	-	++
Candida	-	++	++	++	++	-	++	++	++	-	++	-
Coccidioides immitis	-	++	-	-	-	-	-	++	++	++	++	-
Cryptococcus neoformans (Torula histolytica)	-	++ (++)	-	++	-	-	(++)	(++)	++	-	(++)	-
Epidermophyton	-	++	-	-	-	++	-	+	++	-	++	-
Histoplasma capsulatum	-	+++	+	++	++	-	++	(+)	+	++	(++)	(++)
Microsporum	-	++	-	-	-	++	-	+	(+)	-	+	++
Sporotrichum	-	++	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-
Trichophyton	-	±	-	-	-	++	-	±	±	-	-	++

trebuie repetate de 3—6 ori în 24 de ore. Tratamentul trebuie prelungit după caz 10—20 de zile; eventual se fac cure repetitive.

Pentru candidioza bucală sau a tubului digestiv, drajeurile sau tablettele trebuie sfărimate foarte fin, deoarece altfel nu-și exercită acțiunea decit incomplet și numai în porțiunea terminală a intestinului. Doza zilnică (3—10 Megaunități) se divide în 3—6 administrări (la copil 0,5—1 Mega-U). Nistatina este bine suportată pe cale digestivă și în aplicații locale. Administrarea în aerosoli, în candidioza bronșică, este în general contraindicată, iar administrarea intravenoasă (în suspensie) este abandonată, în favoarea amfotericinei B.

Nistatina este, uneori, utilizată în mod profilactic, în cursul tratamentelor cu tetraciclină sau cu metronidazol pe cale orală.

Pimaricina este un fungistatic și fungicid de contact, termostabil, practic insolubil și neresorbabil, utilizat în aplicații locale, în candidioza vaginală (are un oarecare efect și asupra trihomoniazei). Pimaricina este utilizată incorporată în unguente și colutorii 2%, ovule ginecologice (250 mg) și în aerosoli (în aspergiloza pulmonară).

Saramicetina (antibiotic X—5 079 c) este un fungistatic solubil, care poate fi administrat în injecții subcutanate, în doză de 3—5 mg/kilocorp/24 de ore (în 4 injecții la 6 ore interval). Doza totală este de 20 g. Rezultatele sunt relativ bune, dar pot să apară recăderi. Saramicetina este mult mai bine tolerată decit amfotericina B. Este încă în studiu.

Tricomicina este un fungistatic greu resorbabil, utilizat în tratamentul local al candidiozelor vaginale. Are acțiune și asupra trihomoniazei.

Variotina este un fungistatic și fungicid de contact, utilizat local în tricoftiții.

Redăm la pag. 282, în tabelul XLVI, spectrul de acțiune a acestor substanțe antimicotice.

4.1.14. Grupa substanțelor antivirale

Dintre miiile de antibiotice și chimioterapice încercate și din cele cîteva sute cu acțiune antivirală dovedită în laborator, în practica spitalicească nu se utilizează, deocamdată, decit trei.

O serie de substanțe, ca derivații de guanidină și biguanidină, interferonul și substanțele care stimulează producerea endogenă de interferon (de ex. Statolon, helenin, polinucleotizi sintetici ca poli I.C.) nu par să aibă, deocamdată, aplicații clinice.

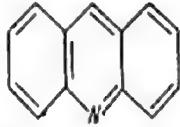
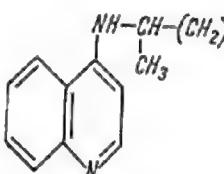
Substanțele antivirale, care au făcut dovada utilității lor sunt următoarele :

l-Adamantina hidroclorid sau amantadina hidroclorid are acțiune profilactică și terapeutică relativ redusă în perioada de incubație și in-

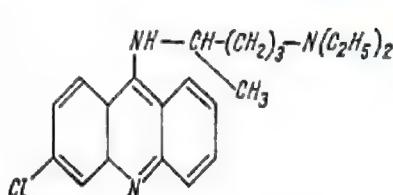
TABELUL XLVII

284

**Lista alfabetică a citorva chimioterapie anti-parazitare mai des utilizate în unele boli produse de protozoare, care pot fi întâlnite în țara noastră
(din miiile de substanțe încercate, nu redăm decât 11, mai des utilizate)**

Substanță	Formula	Dosă și tratament	Utilizare
1) <i>Acridina</i>		100 mg × 3 ori/zi, timp de 5–10 zile	Lambliază
2) <i>Chinina</i>		1 g/zi, oral, 6–8 zile 500 mg, în 20 ml, f. incet în 10 min., intravenos (cale f. rar utilizată)	Malarie (comă malarică)
3) <i>Clorochina</i> (Nivaquin, Aralen, Resoquine, <i>Cloroquin</i>)	 Derivat de 4-amino-chinoleină	Activă pe schizogonia eritrocitară (trofozoid); oprește accesul de malarie În malarie, tratament supraventricos: Ziua I: 600 mg, după 6 ore 300 mg Ziua a II-a: 300 mg Ziua a III-a: 300 mg <i>Profilactic</i> : 300 mg, o dată la 7 zile În poliartrite cronice, 10–5 mg/kilocorp, 2–6 săptămâni.	Lambliază Malarie (Poliartrită cronică)
4) <i>Emetina</i>		30–50 mg (1 mg/kilocorp), intravenos, f. incet, 5–10 zile	Abces amibian
5) <i>Furazolidona</i> și <i>nitrofuroxima</i>		Vezi cap. 4, 1, 8.	Trihomoniază

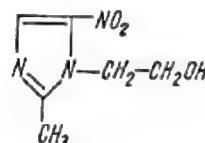
6) *Mepacrina sau acrihina*
(Atebrin, Quinaocrin,
Mepacrin)



Activă pe schizogonie (trofozoid)
100 mg × 1–3 ori pe zi
(rar utilizată actualmente)

Malarie
Lambliază

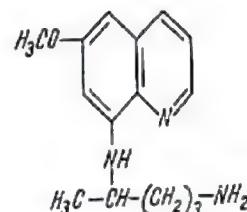
7) *Metronidazol*
(*Metronidazol, Flagyl*)



Oral, 250 mg × 2–4 ori pe zi, timp de 10–20 zile
Intravaginal, ovule a 500 mg

Amibiază
Lambliază
Trihomoniază

8) *Primachina*
(Plasmochin)

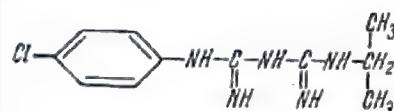


Derivat de 8-amino-chinoleină

Activă pe schizogonia eritrocitară
Schizonticid eritrocitar (trofozoid); gametocid
Tratament supresiv:
10 mg × 3 ori/zi, 3–5 zile
Cură radicală: 15 mg/zi,
timp de 14 zile

Malarie

9) *Proguanil*
(Paludrin, Pladmin)



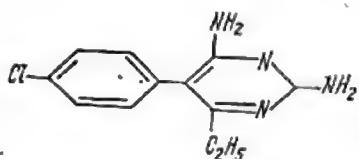
Derivat de biguanină

Activ pe fază preeritrocitară
face gametii neinfecțanți
pentru înțări
100 mg (200 mg), timp de
10 zile
Profilactic: 100 mg/zi
(300 mg/săptămână)

Malarie

TABELUL XLVII (continuare)

286

Substanță	Formula	Dosă și tratament	Utilizare
10) <i>Pirimetamina</i> (Daraprim)	 Derivat de pirimidină	Activă pe schizogonia extraeritocitară Inactivează gameții Doza : 25—(50) mg, o dată pe săptămână, după tratarea accesului în cură radicală, și profilactic	<i>Malarie</i> <i>Toxoplasmoză</i>
11) <i>Sulfamide</i>		 Sulfapirimidină, sulfadiazină, sulfametină, sulfatromidină și amestecul de sulfametoxyzol + trimetoprim (Septrin)	<i>Malarie</i> <i>Toxoplasmoză</i>

vazie, *numai* față de virusurile gripale A, A₁, A₂ și C, față de virusul Sendai și virusul rubeolei. Nu are acțiune *față* de virusul gripal B.

Se administrează pe cale orală; 200 mg o dată pe zi, timp de 8—14 zile. Amantadina se utilizează și în tratamentul maladiei Parkinson.

I.D.U. sau 5-iod-2'-dezoxiuridina (Kerecid) are acțiune *numai* față de virusul herpetic.

În herpesul cornean, se aplică colir 0,1% din oră în oră, timp de 4—6 zile.

În encefalita herpetică se administrează intravenos, în perfuzie lentă, doze progresive de 25—100 mg, dizolvate în 100—400 ml de soluție izotonă. Tratamentul total durează 4—6 zile, doza totală fiind de 100—400 mg/kilocorp (1 500 mg!). Nu există un acord unanim în privința dozelor utile.

Metisazona (Marboran) sau N-metil-izatinbeta-tiosemicarbazona, are acțiune *numai* față de virusul vaccinal și variolic. Este utilizată în vaccina gangrenoasă, eczema vaccinală, ca și în profilaxia variolei.

Se administrează pe cale orală: doza de încărcare este de 200 mg/kilocorp, apoi din 12 în 12 ore cîte 100 mg/kilocorp, timp de 2—4 zile. În profilaxia variolei, s-au administrat cîte 3 g, în două prize a 1,5 g, urmate la 12—24 de ore de alte 3 g. Profilaxia poate fi continuată timp de 4—10 zile, cu cîte 1—2 g/24 de ore. Produce des grețuri și chiar vărsături.

În infecțiile cu „virusuri mari” (trahom, conjunctivita și uveita cu incluziuni, limfogranulomatoza inghinală benignă și psitacoza-ornitoza), denumite *Chlamydia* sau *Bedsonia*, sunt active sulfamidele, tetraciclinele și, uneori, doze mari de penicilină.

În infecții cu *micoplasme* (pneumonia atipică primară) sunt active tetraciclinele și eritromicina.

4.1.15. Grupa substanțelor antiparazitare, utilizate în boli produse de protozoare

În această categorie intră un număr extrem de mare de substanțe. Redăm în tabelul XLVII, lista principalelor substanțe utilizate în cîteva boli produse de protozoare, cu dozele, de obicei, indicate și însușirile lor principale.

Bibliografie selectivă*

(Date privitoare la antibiotice și chimioterapice)

1. Anastasatu C. — Chimioterapia și chimioprofilaxia tuberculozei, Ed. medicală, București, 1964.
2. Balș M., Căruntu F. — Laboratory and clinical Studies of a mixture of Trimethoprim and Sulfamethoxazol (Septirine®) in urinary Tract infections, Rev. roum. de med. in t., 1970, 7, 19.
3. Balș M., Dumnică A., Van Saanen P., Toma E. — Familia tetraciclinelor, Ed. Ministerului Sănătății, Direcția farmaceutică, 1971.
4. Barber M., Waterworth P. M. — Antibacterial activity of Lincomycine and Pristinamycine: a comparison with erythromycine, Brit. med. J., 1964, 2, 603.
5. Barber M., Waterworth P. M. — Activity of Gentamicin against Pseudomonas and Hospital Staphylococci, Brit. med. J., 1966, 1, 203.
6. Baur D. J. și colab. — The Chemotherapy of Variola Major infection, Bull. Wild. Hlth. Org., 1967, 26 272.
7. Beeson P. și colab. — Cephaloridine. Proceedings of a Conference held at Oxford, March 1967, Pest. graduated med. J., Aug. 1967 (Suppl).
8. Bergamini N., Fowst G. — Rifamicine S. V., Arzneimittel Forsch., 1965, 15 (Suppl.), 952.
9. Bilibin A. F. — Himioterapia infectionnih boleznei, Medghiz, Moscova, 1958.
10. Bulger R. J. — In vitro activity of Cephalothin/Kanamycin and Methicillin/Kanamycin combinations against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Lancet, 1967, 2, 17.
11. Brown D. M., Acred P. — „Penbritin“ a new Broad-Spectrum Antibiotic, Brit. med. J., 1961, 2, 197.
12. Brumfitt W. și colab. — Proceedings of a Symposium on The Clinical Evaluation of Cephalexine, Royal Society of med., Londra, June 1969.
13. Buckley T. F., MacCallum F. O. — Herpes Simplex Virus, Encephalitis Treated with Idoxuridine, Brit. med. J., 1967, 2, 419.
14. Canetti G., Kaczmarzak A., Le Lirzin — Un classement des drogues antituberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme, Rev. de la Tub. et Pneumologie, 1971, 35, 5.
15. Căruntu Fl. — Substanțe antivirale, Viața med., 1966, 17, 153.
16. Căruntu V. și colab. — Doxiciclina în terapie afectiunilor respiratorii acute, Med. interna (Buc.), 1970, 959.
17. Chandhuri R. — Furazolidone in the treatment of Cholera Lancet, 1968, 1, 332.
18. Corbett M. și colab. — Idoxuridine in the treatment of cutaneus herpes simplex, J. Amer. med. Ass., 196, 441.
19. Craven J. L., Pugsley D. J., Bolwers R. — Trimethoprim-Sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to Penicillin resistant Staphylococci, Brit. med. J., 1970, 3, 201.
20. Darrel J. H., Garrod L. P., Waterworth P. M. — Trimethoprim: laboratory and clinical studies, J. clin. Path., 1968, 21, 202.
21. Daschner F., Marget W. — Untersuchungen zur Anwendung des 7 Clor — 7 des oxy lincomycin in der Kinderheilkunde, Arzneimittel Forsch., 1969, 19, 1 003.
22. De Ycoz M. M. și colab. — Therapy of Bacterial Endocarditis in Penicillin-Hypersensitive Patients, Arch. Int. med., 1967, 120, 361.

* Vezi și nota de subsol de la pag. 28.

23. Domagk G., Heier C. — Chemotherapie bakterieller Infektionen, Ed. S. Hizel, Leipzig, 1942.
24. Do Valle L. A. R. și colab. — Methisazone in prevention of Variola minor among contacts, *Lancet*, 1965, II, 976.
25. Dubos R. J. — Bacterial and Mycotic infections in Man, Ed. a XXX-a, Lippincott, Philadelphia, 1962.
26. Ermolieva Z. V. — Antibiotiki, Medghiz, Moscova, 1949.
27. Florey M. E. — The Clinical Application of Antibiotics (Penicillin), Oxford University Press, Londra, 1952.
28. Florey M. E. — The Clinical Application of Antibiotics. Vol. IV. Erythromycin and Other antibiotics, Oxford University Press, Londra, 1960.
29. Finland M., Nicholas R. L. — Novobiocin, *The Practitioner*, 1957, 179, 84.
30. Fleming P. C. — A guide to antibiotic selection, Glaxo-Allenburys Ltd., Toronto, Canada, 1967.
31. Florey H. W. — Antibiotics, Oxford University Press, 1949.
32. Forsar J. O., Maccabe A. F. — Erythromycine, Spiramycine and Oleandomycine, *Antibiotica et Chemother.* (Basel), 1957, 4, 115 și *Brit. med. J.*, 1957, p. 581.
33. Galbraith A. W. și colab. — Therapeutic Effect of 1-Adamantanamine Hydrochloride in naturally Occuring influenza A2/Hong Kong infection, *Lancet*, 1971, II, 113.
34. Garrod L. P. — The Bactericidal action of Streptomycin, *Brit. med. J.*, 1948, 1, 382.
35. Garrod L. P. — The Erythromycin Group of Antibiotics. *Brit. med. J.*, 1957, 2, 57.
36. Garrod L. P., James D. G., Lewis A. A. G. — The Synergy of Trimethoprim and Sulphonamides (Conferences). Postgraduate medical Journal Supplmt. 45. Blackwell Sc. Publ. LTD. Oxford, 1969.
37. Garrod L. P., O'Grady F. — Antibiotic and Chemotherapy, ed. III-a, Ed. Livingstone, Edinburgh, Londra, 1971.
38. Goodman L., Gillman A. — Bazele farmacologice ale terapiei, (traducere), Ed. medicală, București, 1960.
39. Gotfredsen W., Ruhalt K., Tybring L. — Fucidin, *Lancet*, 1962, 1, 928.
40. Gsell O. — *Antibiotica et Chemotherapia*, Ed. S. Krager, Bâle, 1955.
41. Hawkins F., Lawrence I. S. — The Sulphonamides. Ed. Lewis, Londra, 1950.
42. Helwig H. — *Antibiotika — Chemotherapeutika*, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1970.
43. Herrell W. E. — Erythromycin. *Antibiotic monographs No. 1.* — Medical Encyclopedia, New York, 1955.
44. Herrell W. E. — Lincomycin, Modern Scientifics Publications Inc., Chicago, 1969.
45. Jackson G. G., Finland M. și colab. — International Symposium on Gentamicin, *The Journal of Infection's Diseases*, 1968, 119, nr. 4—5.
46. Janbon M. și colab. — La Pristinamycine, *Sem. Thérap.*, Juin, 1962, p. 25.
47. Jawetz E. — Polymixin, Neomycin, Bacitracin, *Antibiotics Monographs nr. 5*, Med. Encye. Inc. New York, 1956.
48. Kaplan K. și colab. — Microbiological, Pharmacological and Clinical. Studies of Lincomycin, *A m. J. Med. Sci.*, 1965, 250, 137.
49. Kaskin P. I. — Antibiotiki, Medghiz, Moscova, 1961.
50. King A. J. — Metronidazole in the Treatment of Trichomonas infections, *The Practitioner*, 1960, 185, 808.
51. Krüger-Thiemer E., Bünger P. — *Arzneimittel Forsch.*, 1961, 11, 867.
52. Kunin C. M. — Clinical, pharmacology of new penicillins, *Clin. Pharmacol. Terapy*, 1966, 7, 166 și 180.
53. Lal S. și colab. — Acute Brucellosis Treated with Trimethoprim and Sulphamethoxazole, *Brit. med. J.*, 1970, 3, 256.

54. Lewis A. A. G. și colab. — Cephalosporins (cephalotin, cephaloridine, cephalexine). Proceeding of a Conference held at Brighton May 1970, Post graduate med. J., oct. 1970. (Suppl.).
55. Lorian V. — Antibiotics and Chemotherapeutic agents in clinical and laboratory practice, Ed. Ch. Thomas, Springfield, Illinois, 1966.
56. Mann C. H. și colab. — Comparative assessment of the Broad-Spectrum Penicillins and other antibiotics, Ann. of the New York Acad. of Sci., 1967, 145, art. 2, p. 207—251.
57. McCabe W. R., Jackson G. G., Kozig V. M. — Furaltadone. Antibiotics Annual 1959—60. New York: Antibiotics Inc., 1959.
58. McLaughlin J. E., Reeves D. S. — Clinical and laboratory evidence of Inactivation of Gentamicin by Carbenicillin, Lancet, 1971, I, 261.
59. Mann C. — Kanamycin: appraisal after eight years of Clinical application, Ann. New York Acad. of Sci., 1966, 132, p. 771—1 090.
60. Marshall W. — Herpes Simplex Encephalitis treated with Idoxuridine, Lancet, 1967, II, 579.
61. Martin R. și colab. — La Colimycine, Rev. méd. Française, 1959, 49, 1.
62. Martindale W. — The extra Pharmacopoeia, ed. a XXV-a, Ed Todd, London Pharmaceutical Press, 1967.
63. Mietzsche F. R. — Therapeutisch verwendbare Sulfonamide und Sulfonverbindungen — Monographie zu „Angew. Chemie“ nr. 54, Ed. Chemie Weinheim, 1955.
64. Mohr Z., Hermansky M., Vlcek V. — Antibiotika a jejich lékové formy, — Statni Zdravotnicki Nakladatelstvi, Praha, 1964.
65. Morzaria R. N. și colab. — Neonatal meningitis treated with Trimethoprim and Sulphametoazole, Brit med. J., 1969, 2, 511 (C).
66. Nauman P. — Zur Behandlung Bakterieller Infektionen mit Kombinationspräparaten von Streptomycin und Penicillin, Dtsch. med. Wschr., 1966, 91, 1 152.
67. New P. S., Wella C. E. — Cerebral toxicity associated with massive intravenous penicillin therapy, Neurology, 1965, 15, 1 053.
68. O'Hanlon — Negram for gram negativ urinary tract and gastrointestinal infections in children. A survey of Clinical report published in the years 1964—1968, Wintrop Surrey (England), 1968.
69. Pulaski E. J. și colab. — Laboratory and Clinical Studies of Polymixin, J. clin. Invest., 1949, 28, 1 028.
70. Scholtan W. — Die Bindung der Sulfonamide an Eiweisskörper, Arzneimittel Forsch., 1964, 14, p. 348, 469, 1 139, 1 234.
71. Seneca H. — Long-Acting Sulfonamides in Urinary tract Infections, J. Amer. med. Ass., 1966, 198, 975.
72. Serigne Ph., Hallez J., Cocorthieu F. — Bilan de deux années d'utilisation thérapeutique de la Colimycine, Semaine des Hôp., 1960, 36, 2 329/P.
73. Smith H., Lerner P. I., Weinstein L. — Neurotoxicity and „Massive“ intravenous Therapy with Penicillin, Arch. intern. Med., 1967, 120, 47.
74. Struller Th. — Langzeit-Sulfonamide, Pharmaceutica Acta Helvetica, 1965, 40, 1.
75. Symposium sur la Vibramycine, Berna, Chemotherapy, 1967, 13 (Suppl.).
76. Teodorovici G. și colab. — Prezența tulpinilor de stafilococi rezistenți la Metecilină în spitale, Microbiologia (Buc.), 1971, XVI, 37.
77. Togé Y. și colab. — Evaluation of therapeutic Efficacy of Amantadine in Patients with Naturally occurring A₂ Influenza, J. Amer. med. Ass., 1970, 211, 1 149.
78. Tolhurst J., Buckle G., Williams S. W. — Chemotherapy with Antibiotics and allied drugs, Special report Series nr. 6, — Cambera, 1963.

79. Turpin R. Velu — Therapeutique antibiotique, Ed. Doin, Paris, 1957.

80. Videau V. și colab. — La Pristinamycine et le phénomène de bactériopause, Ann. Inst. Pasteur, 108, 602, 1965.

81. Wagner J. G. și colab. — Clindamycin (7-chloro-7-de-oxilincomycin). Amer. J. med. Sci., 1968, 256, 25.

82. Wallace J. F., Smith R. H., Gracia M., Petersdorf R. G. — Studies on the pathogenesis of meningitis. VI Antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis, J. Lab. Clin. med., 1967, 70, 408.

83. Walter A. M., Heilmeyer L., Otten H., Plempel M. — Antibiotika-Fibel, ed. a III-a, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1969.

84. Week A. L. — Etude sur l'allergie à la pénicilline, Schweiz. med. Wschr., 1962, 92, 1 155.

85. Wolfensberger H. R. — Clinical Trials with „Fasidar“, „Bactrim“ and Chloroquine in 300 cases of acute Falciporum malaria, For East Med., 1970, 6, 48.

86. Woodward T. E., Wisseman Jr. C. G. — Chloromycetin (Chloramphenicol), Med. Encyc. Inc. New York, 1958.

87. Zinner S. H., Sabath L. D., Casey J., Finland M. — Erythromycin and Alkalisation of the Urine in the Treatment of Urinary-Tract Infections due to gram-negative Bacilli, Lancet, 1971, I, 1 267.

88. * * * — Antibiotics. A Survey of their properties and uses, Pharmaceutical Press, Londra, 1952.

89. * * * — Congres International de Chimioterapie, Neapoli, 1961; Stuttgart, 1964; Viena, 1967; Praga, 1971.

90. * * * — Congres Internațional de boli infecțioase, București, 1962; München, 1966; Viena, 1970.

91. * * * — Congres național (cu participare internațională) de antibiotice, Praga, 1964.

92. * * * — Dokumente zur Bactrim-Roche (1969). — Chemotherapy Supplement, ad Vol. 14, p. 1—83. Skrager Basel/New York, 1969.

93. * * * — Membres of the Association for the Study of Infectious diseases. Effect of Neomycin in Non-Invasive-Salmonella Infections of Gastrointestinal Tract, Lancet, 1970, II, 1 159.

94. * * * — New and Non official Remedies, New York, 1958, 1969.

95. * * * — Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (Simposion) (1970) München, în Arzneimittel Forsch., 1970, 21, 313.

96. * * * — Proceedings of First International Symposium on Gentamicin, Paris, 1967.

97. * * * — Séminaire internationale consacré à la Pristinamycine (Paris, 1967), Ed. Brugière, Franța, 1967.

98. * * * — Symposium Beecham asupra Penicilinelor, București, 1969.

99. * * * — Wintrop Co. — Bacterial sensitivity to Negram® An analysis of Clinical reports published Since the introduction in clinical practice to Dec. 1966. Wintrop Co., Surbiton, England, 1967.

4.2. Tehnici speciale de laborator necesare antibioticoterapiei

Pe lîngă examenele necesare unui diagnostic etiologic și pe lîngă acelea menite să studieze multilateral și în dinamică produsele patologice provenite de la bolnav, laboratorul clinic mai este chemat să facă

citeva examene speciale, necesare alegerii și conducerii tratamentelor antiinfețioase.

Fără a intra în detaliu tehnice, care sunt de competență medicului de laborator, ne vom mulțumi să semnalăm unele aspecte și indicații generale, care trebuie să fie cunoscute de medicul practician, pentru ca colaborarea sa cu medicul de laborator să poată fi fructuoasă pentru ambii medici și mai ales și pentru bolnav.

Aceste examene speciale sunt următoarele :

a) *Antibiograma*, care permite trierea antibioticelor, pentru a renunța la acele foarte probabil inutile și pentru a recunoaște pe acelea eventual folositoare pentru tratament. Această analiză are o valoare orientativă și trebuie să poată fi practicată corect în orice laborator de spital sau de polyclinică.

b) *Concentrația minimă inhibitorie (CMI)* și *concentrația minimă bactericidă (CMB)* ale antibioticului (antibioticelor), pe care dorim să le utilizăm față de agentul patogen respectiv, precum și studiul acțiunii combinate între două sau mai multe antibiotice.

c) *Nivelul de antibiotic, nivelul de eficiență inhibitorie (NEI)* și *nivelul de eficiență bactericidă (NEB)*, care se pot obține la bolnav în cursul tratamentului. Aceste determinări trebuie să poată fi executate în diferite produse (singe, urină, puroi, L.C.R. etc.), la diferite intervale de timp, ținându-se seama de ritmicitatea administrării de antibiotice.

În funcție de scopul propus, de gradul de exigență cerut și de posibilitățile de execuție, aceste trei feluri de examene pot fi perfecționate sau simplificate.

Primele două examene pot fi, pînă la un oarecare punct, contopite dacă se reușește o bună standardizare a substanțelor și a tehnicilor de lucru (vezi mai departe).

Redăm în continuare principalele noțiuni referitoare la aceste tehnici.

4.2.1. Antibiograma

(trierea antibioticelor în vederea folosirii lor la bolnav)

Generalități. Pentru trierea antibioticelor în funcție de activitatea lor față de un anumit germen, trebuie să se poată aprecia, în mod obiectiv, gradul de sensibilitate a acestui germen față de fiecare antibiotic în parte.

Sensibilitatea unui germen la un antibiotic trebuie apreciată prin *concentrația minimă* de antibiotic care, în condiții standard, inhibă

creșterea germenu lui (CMI) și prin concentrația, care are un efect bactericid (CMB). Aceste concentrații se exprimă în mcg/ml* (excepțional, în unități biologice/ml).

În cursul unui tratament cu administrări repetitive dintr-un antibiotic, se obțin în singe, uneori și în țesuturi *niveluri active de antibiotic* (niveluri antimicrobiene), care oscilează între un nivel maxim (Mx) și un nivel minim (Mn).

Aceste niveluri, pentru majoritatea antibioticelor, sunt în general de ordinele de mărime: 1—10—100 mcg/ml, în singe; 0—10—250 mcg/ml, în bilă; 100—1 000 mcg/ml, în urină; 0—0,1 mcg/ml în L.C.R. etc. (vezi și anexa).

La un bolnav tratat cu un antibiotic se poate denumi *indice chimoterapeutic*, sau, mai bine, *nivel de eficiență inhibitorie* (NEI), respectiv *nivel de eficiență bactericidă* (NEB), raportul care există între nivelurile obținute la bolnav și CMI (respectiv CMB) al germenu lui în cauză. Aceste determinări pot fi făcute în dinamică, în momentul unui nivel maxim, în momentul unui nivel mediu sau al unui nivel minim (NEI-Mx și NEI-Mn, respectiv NEB-Mx și NEB-Mn).

Pentru alegerea unui antibiotic în cazurile problemă trebuie să se procedeze în felul următor:

- a) să se efectueze *antibiograma*, pentru a elmina antibioticele probabil inutile și a reține pe cele eventual utile;
- b) să se determine sensibilitatea germenu lui în cauză la diferite antibiotice (CMI și CMB);
- c) să se cunoască (sau să se determine) nivelurile de antibiotic, care se pot obține la bolnav;
- d) să se determine, după instituirea tratamentului, nivelul de eficiență (NEI și NEB, maxim și minim) obținut.

Antibiograma, bineînțeles, nu este utilă pentru clinician decât dacă este executată cu *germenul responsabil al bolii* (nu orice germen din gât, din spută, din scaun etc., este acela care a pricinuit angina, pneumopatia sau infecția intestinală de care suferă bolnavul !!).

Antibiograma este supusă la multe greșeli: valoarea și reproducibilitatea ei, chiar relativă, nu se pot obține decât cu prețul respectării cu strictețe a unor condiții de lucru riguroș standardizate: *standardizarea mediilor de cultură, standardizarea discurilor de antibioticice (microcomprimate), standardizarea tehnicii de lucru și a citirii rezultatelor*. Având în vedere factorii de eroare, care se pot ivi prin schimbarea mediului (compoziție și pH) și mai ales prin degradarea antibioticelor, este *obligatoriu de a se controla în mod periodic rezultatele obținute, folosind germeni de referință*.

Dacă cu ocazia controlului, se observă abateri față de rezultatele care trebuie să le dea germeni de referință, vor trebui reconsiderate

* mcg = micrograme = gamma (γ)

și rezultatele antibiogramei; iar dacă se folosesc curbe de concordanță între diametrele zonelor de inhibiție obținute prin metoda difuzimetrică radiară și CMI, curbele vor trebui și ele corectate în consecință (vezi mai departe).

Tehnica de lucru. Dintre multiplele tehnici și variante propuse, vom descrie metoda difuzimetrică radiară clasică cu trei variante, metoda în gradient de antibiotic și metoda prin diluții în mediu solid și lichid.

Metodele difuzimetrice radiare clasice sunt utilizabile numai pentru acei germeni care se dezvoltă relativ repede pe medii uzuale de cultură.

Marea majoritate a germanilor a căror sensibilitate la antibiotice dorim să o cunoaștem fac parte din această categorie.

Pentru bacilii tuberculoși se folosește metoda diluțiilor.

4.2.1.1. Metoda difuzimetrică clasică (difuziune radiară)

Principiu. Pe suprafața unei geloze nutritive, turnată într-o cutie Petri, însămîntată uniform cu germenul de cercetat se depun discuri (microcomprimate) cu diferite antibiotice. După o incubație de 18 ore la 37° , se măsoară zonele în care germanii nu au crescut (zone de inhibiție). Dimensiunea acestor zone este în raport direct cu sensibilitatea germenului față de antibioticul respectiv.

Metoda, cu mici variante, poate fi aplicată și la germani anaerobi (cu rezultate mai puțin precise), dar nu poate fi aplicată pentru bacilii tuberculoși (și alți germani), care cresc încet sau nu cresc deloc pe mediile uzuale și pentru care se vor utiliza diluțiile, fie în mediu solid (de ex., Löwenstein), fie în mediu lichid (de ex., Youmans + ser).

Cutiile Petri trebuie să fie perfect curate și sterile. Ele vor avea fundul perfect plan. Din motive de economie și pentru asigurarea uniformității și calității lor, în majoritatea țărilor cu o industrie dezvoltată, se utilizează numai cutii Petri sterile din material plastic, care se aruncă după utilizare.

Cutiile Petri, atunci când se toarnă în ele geloză nutritivă topită, vor fi plasate pe un plan perfect orizontal, controlat riguros (în mod periodic) cu un nivel.

Medii de cultură. Se recomandă mediul Mueller-Hinton * pH 7,2 (eventual Tripticase Soy Agar, Sensitivity test Medium sau chiar o altă geloză nutritivă de bună calitate).

* Mediul Mueller-Hinton :	Macerație de carne (inimă) de bou 300 ml	
	Hidrolizat acid de caseină	17,5 g
	Amidon	1,5 g
	Geloză	17 g
	Apă distilată Q.S. 1 000 ml pH	7,4

Schimbarea compoziției mediului (hidrați de carbon, săruri, schimbarea agarului etc.) poate atrage după sine modificarea dimensiunii zonelor de inhibiție, în mod egal pentru unele antibiotice.

Dacă pentru un anumit scop, se lucrează cu un alt mediu de cultură, se va utiliza întotdeauna același mediu, controlind cu tulpini microbiene de referință (vezi anexa 2) fiecare lot nou de mediu și corectând în consecință modul de apreciere a rezultatelor.

Pentru unii germeni (de ex., pneumococ) se poate îmbogăti mediu printr-un adăug de 5% singe proaspăt de oaie, eventual „ciocolatat”, prin încălzire 10 minute la 80°.

Pentru testarea sulfamidelor se utilizează mediu Mueller-Hinton; dacă se recurge la un alt mediu (de preferință fără peptonă), i se adaugă în proporție de 5% singe lacat de cal.

Pentru germanii hemosili se adaugă, de preferință, 3% singe de iepure (nu de om sau de alt animal).

Adaosul de singe proaspăt, singe lacat sau ser normal de om, bou sau cal, permite o creștere mai rapidă a germanilor și deseori și o citire mai rapidă a rezultatelor.

pH-ul mediului va fi potrivit la 7,2 — 7,4 (asemănător cu acela din organism). La un pH alcalin, scade acțiunea acidului nalidixic, a penicilinelor, colistinei, nitrofurantoinei, novobiocinei și a fucidinei.

La un pH acid scade acțiunea oligozaharidelor, a aminoglicoizidelor, a macrolidelor (a eritromicinei), a tetraciclinelor. Cloramfenicolul, cefaloridina, rifampicina și trimetoprimul nu sunt influențate de pH-ul mediului între 6 și 8.

Avind în vedere că CMI de antibiotic variază în largă măsură în funcție de pH, în infecțiile urinare, se vor utiliza medii de cultură acide, neutre și alcaline (de ex., pH 5,5 ; 7,2 ; 8). Clinicianul va adapta apoi tratamentul în funcție de rezultat.

Atunci când se toarnă mediul, se recomandă să se lase geloza topită să se răcească pînă la 70° — 60°, și apoi să se toarne în cutiile Petri. Cutiile vor fi lăsate cîteva minute cu capacul întredeschis pentru a nu se forma prea mult lichid de condensare. Se recomandă ca grosimea stratului de mediu în cutie Petri să fie de 4 mm (în nici un caz sub 3 mm). Se poate socoti 25—28 ml de geloză pentru o cutie Petri de 10 cm Ø și 60 ml geloză pentru o cutie Petri de 14 cm Ø.

Operația se face în condiții de strictă asepsie, iar mediu se utilizează imediat sau după o păstrare de maximum 3—4 zile, la rece, de asemenea în condiții de strictă asepsie (nu se recomandă controlul sterilității prin incubare la 37° timp de 24 de ore).

După turnarea și întărirea gelozei, imediat înainte de întrebuitare, cutiile pot fi lăsate 15—30 de minute la 37°, ceea ce permite o bună uscare a suprafetei mediului.

Inocularea mediului. Antibiograma trebuie făcută cu o cultură microbiană pură, din mediu lichid, de germeni reprezentativi de aceeași

vîrstă (în acceași fază de dezvoltare), obținuți de preferință din primele treceri de la produsul patologic.

Se utilizează o cultură în bulion de 18 ore sau o suspensie microbiană de acceași desime, obținute cu un amestec de germeni de același fel. Germenii trebuie să provină din mai multe colonii identice, crescute bine izolat pe suprafața unei geloze nutritive. Dacă se pleacă de la o singură colonie obținută dintr-un produs plurimicrobian (de ex., fecale, spută, infecție urinară mixtă etc.) este posibil să se cadă întimplător fie pe germeni deosebit de sensibili, fie pe o mutantă rezistentă.

Se recomandă o cultură de 18 ore, adică cu germeni care au ajuns tocmai atunci în starea staționară de la sfîrșitul fazei de dezvoltare maximă. (Germenii aflați în faza de multiplicare logaritmică pot fi mai sensibili, iar cei care se află în repaus îndelungat pot fi mai puțin sensibili sau chiar indiferenți la acțiunea antibioticelor.)

Dacă izolarea germanului s-a făcut pe un mediu selectiv, care conține diseriți inhibitori, se recomandă o trecere intermediară pe o geloză nutritivă simplă sau, eventual, pe geloză-singe.

Se poate uneori pleca, în urma unui examen microscopic prealabil, nu de la o colonie izolată, ci de la o hemocultură pozitivă, de la un lichid cefalorahidian, de la un lichid pleural, de la un lichid purulent sau alt produs patologic, care conține un singur fel de germen. În aceste cazuri, însă, bogăția inoculului cu germeni viabili și uniformitatea fazei lor de dezvoltare nu poate fi prevăzută și controlată, ceea ce duce la o însemnată cauză de eroare (vezi mai jos).

În cazul produselor plurimicrobiene, se vor face antibiograme separate cu fiecare germen în parte. Medicul tratant, eventual împreună cu medicul de laborator clinic, trebuie să judece, de la caz la caz, care sunt germanii eventual patogeni, care merită sau care ar fi bine să fie combătuți printr-o antibioticoterapie eficace. Felul și titrul anticorpilor circulańti pot constitui un indice prețios pentru recunoașterea germenilor cu rol patogen la bolnavul în cauză.

Uneori, pentru a ciștiga timp, dar numai în urma unui examen microscopic prealabil, se poate încerca o antibiogramă orientativă, chiar cu inocularea unui amestec de germeni, aşa cum se găsesc în diferite produse patologice (urină, spută etc.). În aceste cazuri, există numeroase cauze suplimentare de eroare și trebuie neapărat comparată bogăția relativă a diverselor feluri de colonii crescute pe geloză, cu aspectul microscopic al preparatului inițial. Dacă germenul patogen (de ex., o asociatie fuzospirilară într-o angină, un hemofil într-o spută etc.) nu se dezvoltă pe mediul însămînat sau dacă există un anumit germen care se dezvoltă mai repede și mai abundant decit alții, mai ales dacă invadază mediul (de ex., proteu) sau dacă un germen eliberează în mediul produse inhibitorii pentru alții (de ex., piocianaze), cultura va fi nerezentativă, iar antibiograma făcută în aceste condiții nu va fi nici ea rezentativă și va induce în eroare medicul neavertizat.

Observația făcută mai sus privind bogăția inoculului, folosind direct produse patologice, este încă mai importantă în cazul culturilor mixte plurimicrobiene. O altă cauză de eroare a insămîntărilor plurimicrobiene o constituie *fenomenul de „satelitism“*, în cadrul căruia un germen, deși sensibil (de pildă, la penicilină), se poate totuși dezvolta în prezența antibioticului, ca satelit al altui germen, care inhibă antibioticul (de ex., prin penicilinază).

Bogăția insămîntării trebuie astfel potrivită, încit să permită creșterea pe geloză de foarte numeroase colonii microbiene, dense, aproape (dar nu complet) confluente. Variațiile în bogăția inoculului constituie un important factor de eroare, care nu poate fi de multe ori complet înălțurat.

Cu cit inocul este mai bogat, cu atit zonele de inhibiție vor fi mai mici, mai ales pentru unele antibiotice și în special pentru sulfamide, unde se utilizează de preferință un inocul mai sărac, deoarece cu un inocul prea bogat, zona de inhibiție poate să nu se producă.

În general, se recomandă folosirea unei suspensii microbiene, care să conțină cca 10^5 bacterii viabile pe ml.

Pentru a avea un inocul probabil bun, se recomandă să se ia ca punct de plecare o cultură pură de 18 ore, în mediu lichid, sau o suspensie în bulion a unor colonii crescute pe geloză, de 18—24 de ore, care să dea, pe cît se poate, aceeași turbiditate. De la acest punct de plecare, se recomandă următoarele diluții în apă distilată neutră sterilă sau în bulion (sau excepțional în geloză topită și răcită la 48—50°) (vezi mai departe) :

- pentru enterobacteriacee, klebsiele și piocianic, o diluție $1/1\,000$ — $1/5\,000$ (cea ce permite o creștere de aproximativ $1\,000$ — $2\,000$ de colonii pe cm^2) ;
- pentru stafilococi și enterococi, o diluție $1/100$ — $1/400$ (cea ce permite o creștere de aproximativ $2\,000$ — $5\,000$ de colonii pe cm^2) ;
- pentru streptococi și hemofili, o diluție de $1/10$ sau cultura că atare (cea ce permite o creștere de aproximativ $2\,000$ — $5\,000$ de colonii pe cm^2).

Diluțiile se obțin cu ajutorul unor pipete gradate sau cu anse de platină calibrate : o ansă de 3 mm Ø interior, încărcată, prin introducerea ei verticală în suspensia microbiană, și apoi descărcată în 1 ml apă sau bulion este oarecum echivalentă cu o diluție $1/100$, iar în 10 ml apă sau bulion este oarecum echivalentă cu o diluție de $1/1\,000$.

Pentru a cîștiga timp și pentru a avea un examen de orientare, în așteptarea culturilor pure, omogene și de aceeași vîrstă, se poate folosi pentru inoculare, după cum am mai spus, o hemocultură pozitivă sau chiar un produs patologic. Dacă la examenul microscopic se găsesc cîțiva germeni pe fiecare cîmp microscopic, produsul poate fi folosit ca atare, dar dacă germenii sunt mai abundenți, se fac diluții $1/10$ — $1/100$ sau mai bine, se insămîntează trei cutii Petri, cîte una cu fiecare diluție,

și se va lua apoi în considerare cutia care are desimea dorită de colonii.

Dacă numărul de germenii la examenul direct este foarte mic, se poate face o cultură în bulion, care va fi folosită după 3—4 ore de termostat pentru inocularea mediului, ținându-se seama că rezultatul nu poate fi comparat, fără corectare, cu acela care se obține cu o cultură de 18—24 de ore.

Însămîntarea propriu-zisă se face, de preferință, prin încercare (desime mai uniformă de germenii, rezultate mai reproductibile). Pentru aceasta se îneacă suprafața mediului cu 5—8 ml din diluția indicată mai sus în apă, ser sau bulion. Se asigură însămîntarea uniformă prin inclinarea cutiei în diferite direcții și se absoarbe imediat excesul, cu o pipetă Pasteur.

Se pot obține rezultate încă mai precise dacă diluția de germenii s-a făcut în geloză topită și răcită la 48° — 50° , cu care încămă în strat subțire suprafața mediului. Această tehnică fiind mai laborioasă, nu se utilizează decât excepțional, cîștigul de precizie fiind de obicei, neglijabil în practica spitalicească.

Mai rapidă și mai comodă (dar și ceva mai puțin uniformă) este însămîntarea gelozei cu un tampon steril de vată montat (ca pentru prelevări din gât), muiat în suspensia de germenii, exprimat ușor pe peretele eprubetei și apoi plimbat în toate sensurile pe suprafața mediului.

În unele cazuri, mai ales atunci când ezităm între alegerea unui număr mic de antibiotice (de ex., penicilină, oxacilină, eritromycină pentru germenii grampozitivi; ampicilină, kanamicină, tetraciclină, cloramfenicol, în infecții sistémice cu bacili gramnegativi; trimetoprim-sulfamide, nitrofurantoină, acid nalidixic, în infecții urinare etc.) se poate recurge la tehnica Stoker, care permite în același timp și controlul calității antibioticelor și o apreciere comparativă a sensibilității germenului în cauză. În această tehnică, germenul de cercetat este însămînat cu tamponul în partea centrală a gelozei din cutia Petri, sub forma unei bande transversale de 4—5 cm înălțime. Deasupra și dedesubtul ei, pînă în imediata vecinătate, se însămîntează cîte un germen de sensibilitate cunoscută (de ex., stafilococ și colibacil de referință — vezi anexa 2). Antibioticele se depun călare pe linia de separare între suprafețele însămînțate cu acești germenii (fig. 9).

După însămîntare, cutiile sunt lăsate la 37° , timp de 20 de minute, dacă s-a făcut o însămîntare prin încercare, sau de 1—3 minute (sau chiar deloc), dacă s-a însămînat cu tamponul, pentru a avea siguranță că suprafața gelozei este uscată, atunci când se vor plasa discurile (microcomprimante) de antibiotice.

Orice schimbare de mediu, utilizarea altei peptone sau altei geloze, adaosul de substanțe chimice diverse (hidrați de carbon etc.), precum și schimbările de pH, orice variație în grosimea mediului de cultură, în

bogăția inoculului sau în faza de multiplicare a germenului în cauză, în folosirea unei predifuziuni sau nu, schimbarea temperaturii de incubație etc., vor fi tot atîtea surse de eroare. Rezultatele obținute în aceste condiții pot prezenta variații, care raportate în CMI, pot prezenta deosebiri în plus sau în minus de mai bine de 10 ori, uneori chiar de 100 de ori !! (Chabbert, 1963).

Antibioticele și modul lor de utilizare. Antibioticele pot fi folosite sub formă de soluții (preparate extemporane sau păstrate puține zile

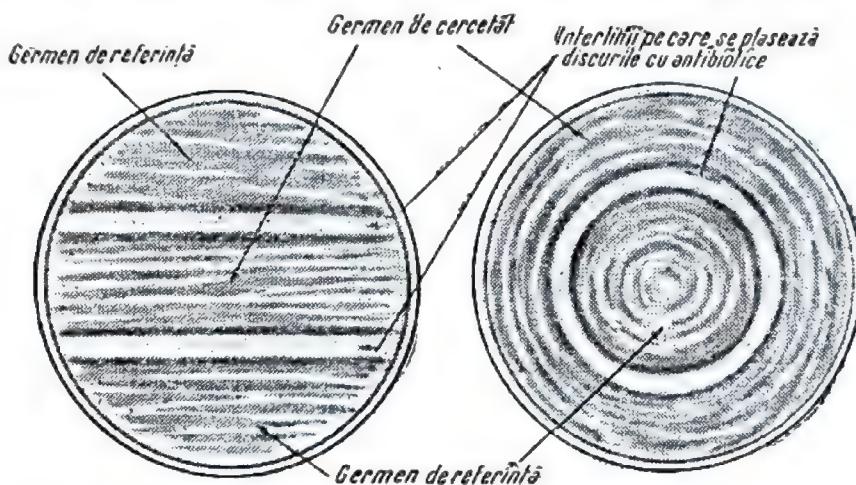


Fig. 9. — Antibiogramă cu compararea germenului de cercetat față de germen de referință (stafilococ sau colibacil).

la rece), plasate în șanțuri sau găuri făcute în geloză sau plasate în cilindrii de oțel inoxidabil (sau de sticlă, sau de ceramică, sau de plastic) plasați pe suprafața gelozei.

Antibioticele sînt, de obicei, incorporate în *discuri* de hîrtie groasă de filtru (metoda cea mai utilizată) sau în *microcomprimate*, dar cu respectarea unei tehnologii riguroase, capabile să asigure calitatea, uniformitatea și conservabilitatea acestor discuri.

Dacă în lipsa microcomprimatelor sau a discurilor, laboratorul este nevoit să recurgă la metode mai primitive artizanale, recomandăm încorporarea, printr-o mojarare foarte minuțioasă, a antibioticelor uscate într-o pulbere sterilă de amidon (*amylum tritici*) pentru a obține un conținut uniform de antibiotic pe gramul de pulbere.

Redăm în tabelul XLVIII (după diferiți autori) cîteva exemple de conținutul în antibiotice pe disc, pe gram de pulbere de amidon și pe microcomprimat.

Avind în vedere că eliberarea antibioticului se face diferit în funcție de insușirile fizice ale conținătorului (disc, microcomprimat, pulbere de amidon), nu se poate face o comparație riguroasă între rezultatele obținute cu discurile sau microcomprimatele de diferite pro-

TABELUL XLVIII

Conținutul în antibiotice pe disc, pe gram de pulbere și pe microcomprimat, folosite în antibiograme

	Discuri (mcg/per disc)			Pulbere (mcg per gram)	Microcomprimate (mcg/per microcomprimat)		
	BBL (S.U.A.)	Anglia	Institutul Pasteur (Paris)		Rosco Roskilde (Danemarca)	R.S. România (Inst. ptr. con- trolul de stat al medicamentului)	
Penicilină	6 și 2	6	6 și 3	600	1 000	6	
Oxacilină	10 și 2	10	10	5 000		5	
Ampicilină	10 și 2	25 și 2	10	5 000		10	
Oligozaharide și aminozide	30 și 5	30 și 5	30	5 000	1 000	50	
Macrolide	15 și 2	10	15	5 000	500	15	
Tetracicline	30 și 5	30 și 10	30	5 000	500	50	
Cloramfenicol	30 și 5	30 și 10	30	5 000	500	50	

veniente, și de aceea, se impune standardizarea internațională a discurilor (ceea ce încă nu s-a obținut) sau folosirea unor germenii de referință internațională, față de care vor fi comparate rezultatele și construite curbele de concordanță (vezi mai departe).

În orice caz, discurile și microcomprimatele trebuie să fie păstrate perfect uscate, la întuneric și la rece, pentru a asigura buna lor conservare. Recomandăm folosirea *microcomprimatelor* de antibiotice ale Institutului pentru controlul de stat al medicamentului, care îndeplinesc condițiile cerute (Ciucă, 1964; Ionescu-Stoian, 1964, 1969; Mateescu, 1970). Ele au imprimate pe ambele fețe simbolul antibioticului respectiv (vezi mai departe).

Controlul calității microcomprimatelor, verificarea valabilității lor și a mediilor de cultură utilizate se face executând antibiograma cu mai mulți germenii de referință sau cel puțin cu doi dintre ei (de ex., stafilococ și colibacil) și comparind dimensiunea zonelor de inhibiție obținute cu aceleia specificate în tabelul anexă al germenilor de referință (vezi anexa 2).

Conținutul microcomprimatelor în antibiotice este astfel calculat încit să asigure, prin metoda difuziunii în geloză, zone de inhibiție minime în cazul germenilor cu sensibilitate la limită față de nivelul, care se poate obține în singe cu doze uzuale de antibiotic.

Alegerea antibioticelor. În practică, se utilizează un număr mare de antibiotice, care sunt desemnate sub un număr și mai mare de denumiri comerciale. Pentru a nu crea confuzii, recomandăm în mod special *folosirea obligatorie a denumirii comune internaționale (D.C.I.) din*

publicațiile O.M.S. Uneori, este util să se menționeze și denumirea comercială, care va fi însoțită de simbolul ®.

Antibioticele și chimioterapicele pot fi împărțite în mai multe familii. Prin „familii”, după cum s-a arătat la cap. 4. 1. 1., se înțeleg grupuri de substanțe, care se înrudeșc chimic între ele și care au o serie de însușiri comune antimicrobiene: același fel de acțiune (bacteriostatic sau bactericid), aproape același spectru de activitate, aceeași viteză și același tip de selecție a mutanțelor rezistente, rezistență încrucișată (completă sau incompletă) între membrii aceleiași familii, dar nu față de alte antibiotice. Ele au, deseori, o serie de însușiri farmacologice de toleranță și fenomene toxice comune și pot prezenta chiar o alergie încrucișată.

În general, deosebirile care există între membrii aceleiași familii, în privința acțiunii lor antimicrobiene, sunt prea mici pentru a justifica antibiograme separate. Mai mult, dacă prin tehnica difuzimetrică se observă o deosebire vădită între două antibiotice din aceeași familie (de ex., tetraciclină și rolitetraciclină), este aproape sigur că este vorba de o eroare tehnică.

Din aceste motive, este inutil să se încerce separat două antibiotice înrudite, cu rezistență încrucișată între ele și care au același spectru și aceeași intensitate de acțiune. Este, de asemenea, inutil să se facă antibiograma față de antibioticele, pe care nu le avem la dispoziție și pe care nu le putem procura.

Pentru practica zilnică a antibiogramelor recomandăm utilizarea unui număr relativ restrins de antibiotice în pulbere, discuri sau microcomprimate, pe care le grupăm în următoarele truse:

a) **Trusa mică de uz curent.** Această trusă conține următoarele 8 antibiotice (simbolul lor între paranteze): 1) *ampicilina* (A); 2) *cloramfenicolul* (C); 3) *eritromicina* (E), care va avea o valoare orientativă și pentru toate celelalte antibiotice din familia macrolidelor, ca de ex. carbomicina (Magnamycin), oleandomicina, spiroomicina (Rovamycin); 4) *kanamicina* (K); 5) *oxacilina* (O), care va avea în general valoare și pentru celelalte peniciline semisintetice rezistente la betalactamază, ca meticilina, cloxacilina, dicloxacilina etc.; 6) *penicilina G* (P), care va avea valoare orientativă și pentru penicilina V; 7) *streptomicina* (S) care va avea valoare orientativă și pentru dihidrostreptomycină; 8) *tetraciclină* (T), care va avea valoare și pentru toate celelalte antibiotice din familia respectivă, ca clortetraciclină, oxitetraciclină, rolitetraciclină, metaciclină, demetilclortetraciclină, deoxitetraciclină etc.

Cloramfenicolul, tetraciclină și, uneori și eritromicina pot fi antagoniste față de peniciline. Penicilina și cligozaharidele sunt deseori sinergice.

b) **Trusa suplimentară pentru infecții stafilococice.** Această trusă cuprinde: *lincomicina* (L); *novobiocina* (No); *pristinamicina* (Pr); *rifamicina* (R). Aceste antibiotice sunt sinergice sau indiferente între ele, dar

sint antagoniste față de peniciline și cefalosporine. Trusa va fi eventual suplimentată cu antibiotice, care deocamdată se află în trusa de excepție, ca : cefaloridina (Ce) ; fucidina (Fu) ; rifampicina (Rp) (rifampicina poate înlocui rifamicina, dar nu invers) ; vancomicina (V) etc.

c) **Trusa suplimentară pentru infecții urinare.** Această trusă cuprinde : acidul nalidixic (Nx) ; colistina (Co) ; nitrofurantoina (NF) ; sulfizoxazolul (Su), care are valoare orientativă și pentru toate celelalte sulfamide. Trusa va putea fi suplimentată, în viitor, și cu amestecul de trimetoprim + sulfametoxyzol (T. Su) (Septrin). De notat că acidul nalidixic și nitrofurantoina sint, de obicei, antagoniste.

Restul antibioticelor va fi cuprins în truse de excepție.

In cazul infecțiilor urinare, criteriile obișnuite de a aprecia sensibilitatea, respectiv rezistența, unui germen la antibiotice, nu mai conțează decât parțial, și anume, ca indicație asupra nivelului care se poate obține în parenchimul renal.

În urină, majoritatea antibioticelor ating niveluri de zeci și sute de ori mai mari decât în singe și, de aceea, medicul care, într-o infecție urinară, renunță la un antibiotic pe baza unei antibiograme de rutină poate să comită o eroare grosolană. Pentru acest motiv, recomandăm în aceste cazuri utilizarea de discuri (microcomprimate) cu două concentrații de antibiotic, una „obișnuită“ și una „mare“, concentrația „mare“ servind la aprecierea sensibilității germenilor în urină.

Microcomprimatele se păstrează la rece, bine încăise în conținătoarele lor originale (cu silicigel pentru absorbția umidității). În aceste condiții, microcomprimatele au un termen de valabilitate de aproximativ 1—2 ani, termen ce este specificat pe fiecare cutie.

Aplicarea antibioticelor în pulbere, discuri sau microcomprimate. Pentru pulbere, aplicarea se face cu o mică spătulă, pentru a depune pe geloză o grămăjoară de cca 4 mm Ø ; pentru discuri și microcomprimate aplicarea se face cu o pensă sterilă sau cu ajutorul unui dispozitiv special. Discurile se plasează la 15 mm de periferia cutiei și la 30 mm unul de altul pentru ca zonele de inhibiție să nu se întrețai și pentru ca să se poată măsura diametrul zonelor de inhibiție în 2—3 direcții diferite. Ele vor fi ușor apăsatе pe geloză, pentru a asigura un bun contact cu mediul de cultură.

Se poate utiliza cu folos, pentru plasarea uniformă a antibioticelor (discuri sau microcomprimate), un şablon plasat sub cutia Petri, având locurile însemnate pentru antibiotice (fig. 10). Se pot însemna 7—8 asemenea locuri pentru o cutie Petri de 10 cm Ø.

După plasarea antibioticelor (discurilor sau a comprimatelor), cutiile Petri vor fi așezate de-a dreptul cu față în jos, la termostat la 37° (tehnica clasică, fără predifuzare, folosită de obicei pentru a ciștiga timp).

Predifuzare. Cutiile pot fi lăsate între 3 și 5 ore (nu mai puțin și nici mai mult) la temperatura camerei sau mai bine la 4° , pentru a permite o predifuzare a antibioticelor, înainte de creșterea germenilor, și numai după aceasta, cutiile vor fi plasate, ca mai sus, la 37° . Predifuzarea asigură obținerea unor zone de inhibare mai mari și atenuarea în parte a erorilor datorite unor inoculați de bogătie nepotrivită. Fie că se adoptă sau nu predifuzarea, trebuie neapărat să se folosească mereu aceeași tehnică și să se utilizeze curbe de concordanță întocmite, de asemenea, cu aceeași tehnică, pentru a nu se comite erori grosolană.

Predifuzarea este indicată pentru antibiogramele efectuate cu germenii izolați din urină, în care se folosesc discuri (microcomprimate) cu concentrații mari de antibiotic.

Incubarea cutiilor Petri se face la termostat la 37° timp de 18 (24) ore.

Citirea rezultatelor se face după 16—24 de ore de incubație (uneori tinge bine limitele zonelor de inhibiție, chiar mai devreme), cind se pot dis-

Dacă sensibilitatea la antibiotice a populației microbiene este uniformă, limita zonei de inhibiție este foarte precisă, mai ales pentru antibioticele bactericide, iar citirea se face ușor. Dacă populația este mai puțin uniformă, mai ales în cazul antibioticelor bacteriostatice, această limită va fi mai puțin precisă sau va exista chiar o zonă intermedieră cu colonii mai mici (sau mai rare). În acest caz, se măsoară diametrul zonei celei mai mici, care este total sau aproape lipsită de colonii microbiene. Aceasta corespund cu CMI a culturii respective. Unii autori recomandă să se citească diametrul zonei în care se obține doar o scădere apreciabilă a densității germenilor, adică ceea ce ar reprezenta aproximativ concentrația inhibitorie 50%.

Uneori, chiar în interiorul zonei de inhibiție se poate observa o creștere mai fină de germenii în parte inhibați. De asemenea, într-o zonă de inhibiție bine definită, se pot dezvolta cîteva colonii de germenii rezistenți. Această observație (după ce s-a controlat că în mod sigur nu este vorba de o suprainfecție cu alt germen) trebuie consemnată în rezultatul antibiogramei, sub mențiunea „colonii rezistente“ (C.R.), eventual cu o apreciere cantitativă (de ex., 10 colonii rezistente, pe o suprafață de inhibiție de 25—30 mm diametru, echivalează aproximativ cu o proporție de 10^{-3} mutante rezistente).

Analiza mai amănunțită a acestui fenomen permite să se distingă două tipuri de posibilități :

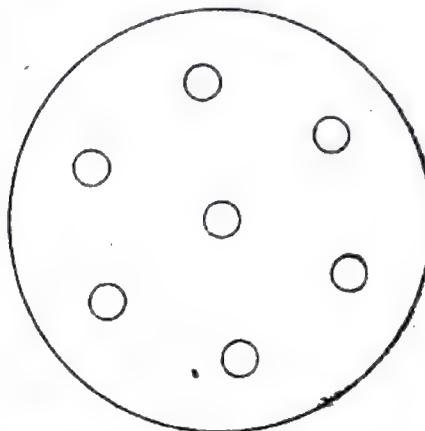


Fig. 10. — Șablon de plasat sub cutia Petri, pentru aşezarea discurilor cu antibiotice.

a) Adevarate mutante rezistente (de cele mai multe ori), care, în funcție de gradul lor de rezistență sau de posibilitățile lor de a inactiva antibioticul (de ex., stafilococ producător de penicilinază), vor apărea sub forma unor colonii de *dimensiuni normale*, mai la marginea sau chiar mai spre centrul zonei de inhibiție (fig. 11).

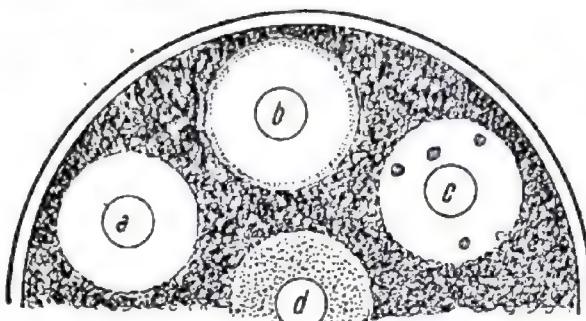


Fig. 11. — Aspectul limitei zonei de inhibiție :

a — limită precisă; **b** — limită cu zonă intermedie; **c** — mutante rezistente; **d** — invazia zonei de inhibiție (invazie secundară sau două feluri de germeni sau disocierea unei populații bacteriene în germenul sensibil și rezistent).

b) În cazul antibioticelor care difuzează repede (de ex., cloramfenicolul) sau a celor care se inactivează rapid (de ex., cefalotina), în interiorul zonei de inhibiție, care apărea liberă după 10—14 ore de incubație, poate să apară mai târziu o creștere de germeni, fie în pînză fină, fie sub forma unor colonii izolate.

Acestea reprezintă creșterea mai tardivă a unor germeni nêomorbiți, care s-au putut dezvolta atunci cînd nivelul de antibiotic din geloză din dreptul zonei de inhibiție a scăzut sub nivelul minim de activitate. Un fenomen asemănător se produce cu bacilul proteus, care după scădereea nivelului de antibiotic invadează, de obicei, zona inițială de inhibare. Transplantul germenilor din interiorul zonei de inhibiție în aceste cazuri, arată păstrarea sensibilității lor la antibiotic, deci nu este vorba de mutante rezistente, și utilizarea antibioticului la bolnav în aceste cazuri poate fi urmat de succes.

Citirea se va face prin măsurarea diametrului zonelor de inhibiție în două sau trei direcții diferite pentru a obține o medie variabilă. Măsurătoarea trebuie să se facă exact prin centrul discului (sau al microcomprimatului). Măsurătoarea se poate face cu un compas apropiat de mediu pînă aproape de atingerea lui și apoi aplicat pe o hîrtie milimetrică sau pe o riglă. Citirea se poate face mai precis cu un dispozitiv special (fig. 12). Folosirea directă a unei rîgle sau a hîrtiei milimetricice aplicate pe fundul cutiei Petri este mai practică, dar expune la erori de paralaxă, dacă raza vizuală nu este îndreptată întotdeauna (la ambele extremități ale zonei de inhibare) perfect perpendicular pe mediul de cultură. Bineînțeles, aprecierea rezultatului cu ajutorul măsurării dia-

metrelor nu poate fi valabilă decât dacă se folosesc în toate cazurile, discuri de aceleasi dimensiuni (6 mm Ø).

În cazul pulberilor, depuse în grămăjoare inegale, se va măsura rază de inhibiție, ceea ce, bine înțeles trebuie specificat în rezultat.

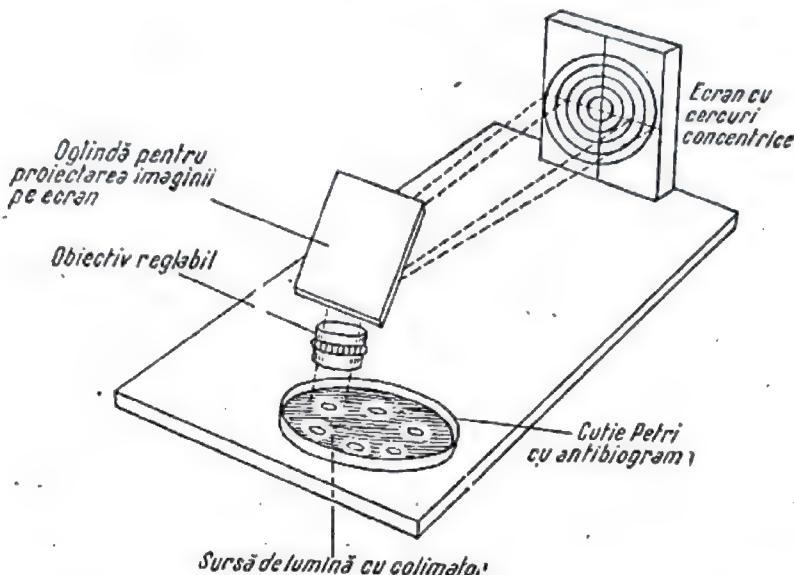


Fig. 12. — Schema unui dispozitiv de proiecție și de citire a zonelor de inhibiție (poate fi folosit și un negatoscop cu mărire mică).

4.2.1.2. Varianta difuzimetrică rapidă cu indicator redoxo

Dintre multiplele metode rapide, vom descrie o variantă simplificată a tehnicii Bars în care se folosește o cutie Petri cu geloză-singe, în loc de mediul folosit în metoda difuzimetrică clasică. Pe suprafața mediului cu singe se însămînteză germenul de cercetat prin încărcare, ca în metoda clasică. Suprafața însămînată, înainte de uscare, este apoi încăcată cu un strat subțire de geloză nutritivă topită și răcită la 50—48° (aproximativ 7—8 ml de geloză, pentru o cutie Petri de 10 cm Ø). În loc de însămîntarea pe suprafață pe geloză-singe, se poate incorpora germenul de cercetat în geloză topită și răcită la 50—48°, care apoi este turnată peste geloză-singe.

După întărirea gelozei se plasează pe suprafața ei, ca în tehnica clasică, discurile (microcomprimatele) de antibiotice. Cutia Petri este apoi aşezată la termostat, la 37°. După 3—4 ore de incubație, se disting, de cele mai multe ori, în jurul microcomprimatelor zonele de inhibiție, care se pot recunoaște printr-o netă diferență a culorii mediului, deoarece din cauza reducerii hemoglobinei, apar două nuanțe bine distinse de roșu: roșu mai aprins, în zona de inhibiție, și roșu mai închis (ușor violaceu sau brun), în zona de creștere.

Metoda nu este intotdeauna utilizabilă, deoarece unii germenii nu determină schimbarea de culoare a mediului, iar rezultatele obținute nu sint, în toate cazurile, exact comparabile cu acelea obținute prin metoda clasică. Metoda nu este intotdeauna bine reproductibilă (calitatea singelui constituind o variabilă greu de controlat) și de aceea este mai puțin precisă. Ea dă totuși indicații rapide, care sint prețioase în instituirea unei antibioticoterapii de urgență.

O citire mai ușoară se poate face dacă se folosește tehnica Möcsari-Sikol, ușor modificată de dr. E. Toma. În loc de geloză-singe, se folosește o geloză 1% cu peptonă 1% și cu ser de cal 5%, în care se incorporează și 1,5% indicator redoxo*.

Geleza astfel pregătită se toarnă în cutii Petri, care pot fi păstrate la rece 8—10 zile. În momentul utilizării, germenul de cercetat se inoculează în 6 ml (pentru o cutie de 10 cm Ø) de geloză topită și răcitată la 50° și apoi se toarnă în suprastrat peste geloză cu indicator. După răcire, se plasează discurile de antibiotice și se incubează 2—4 ore, după care zonele în care germenii nu cresc își păstrează culoarea, în timp ce restul gelozei capătă o culoare roșie.

Se recomandă să se recurgă la aceste tehnici rapide (pe lîngă metoda clasică), pornind chiar de la un produs patologic (puroi, lichid cefalorahidian etc.), în cazurile în care se bănuiește o infecție foarte gravă și în care trebuie să se înceapă cit mai devreme o antibioticoterapie rațională. Inițiativa acestor cercetări trebuie să-o aibă medicul clinician, care va colabora pentru executarea lor cu medicul de laborator clinic.

Citirea rezultatelor se face ca în metoda clasică, cu aceleași observații privitoare la concordanțele dintre diametrele zonelor de inhibiție și CMI a germenilor cercetați.

4.2.1.3. Aprecierea efectului bactericid

Pentru aprecierea efectului bactericid, după citirea antibiogramei ca mai sus, se vor executa transplante sau „decalcuri“ de pe antibiogramă, pe geloză fără antibiotice, folosind metoda clasică cu plus (Luria) sau metoda cu celofan a lui Chabbert (de recomandat) sau mai simplu, dar mai puțin fidel, cu o hîrtie de filtru (Fl. Căruntu), sau cu o foiță de hîrtie subțire, care se aplică pe zona de inhibiție și apoi se ridică binîșor și se aplică (ca o stampilă) pe suprafața unei geloze nutritive

* Trifenil Tetrazolium Chlorid 0,7 g
Tartrat dublu de sodiu și potasiu (sare Seignette) 3,2 g
Soluție clorurosodică 9% 100 ml
Se filtrează și se tindalizează.

fără antibiotic. Aceasta din urmă va fi apoi lăsată 18—24 de ore la termostat, la 37°.

Diametrul zonei bactericide, citit a doua zi, se raportează și el pe curba de concordanță, pentru determinarea concentrației minime bactericide (CMB).

Atragem atenția în mod expres că tabelele și curbele redate în anexa 1 nu sunt valabile, decât dacă se respectă cu strictețe toate punctele tehnicii descrise.

În practica determinării CMI și CMB, chiar dacă se respectă cu strictețe aceleași condiții de lucru, trebuie socotită o eroare posibilă de cel puțin 50%, uneori chiar și mai mult.

4.2.1.4. Asocieri de antibiotice

Pentru a studia *asocierile de antibiotice* (efect sinergic, aditiv, indiferent sau antagonist) se poate recurge, în practică, la metoda cea mai simplă, respectiv metoda dublei difuziuni în geloză (un antibiotic difuzează perpendicular, pe direcția de difuziune a unui alt antibiotic).

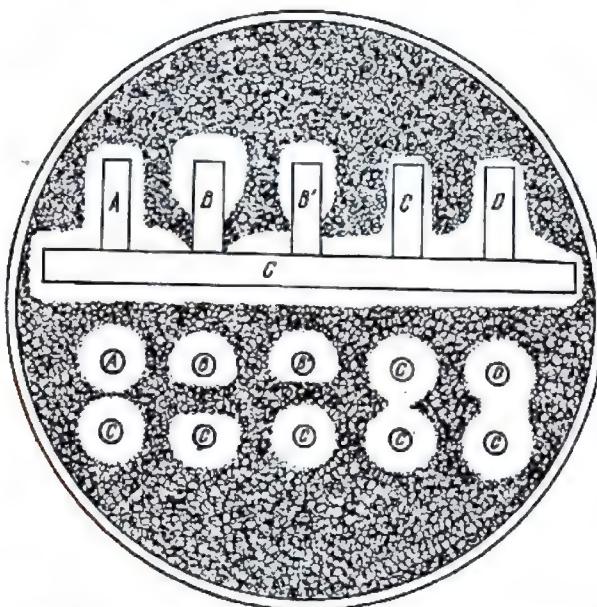


Fig. 13. — Asocieri de antibiotice. Aprecierea efectului antimicrobian.

Într-o cutie Petri cu geloză însămînată uniform cu germenul de cercetat (ca în tehnica difuzimetrică clasică) se plasează, în mijloc, o bandă de hirtie de filtru imbibată cu un antibiotic, iar perpendicular pe ea, o serie de alte benzi de hirtie de filtru imbibate cu diverse antibiotice, printre care și antibioticul cu care s-a imbibat hirtia centrală (fig. 13).

Diluțiile de antibiotic folosite pentru imbibare conțin între 100 și 500 mcg/ml.

După incubare la 37°, timp de 16—24 de ore, se citește rezultatul (vezi fig. 13). Dacă zonele de inhibiție se întrelapă în unghi drept, efectul este indiferent (A); dacă unghiul este ascuțit, efectul este antagonist; efectul antagonist poate fi reciproc sau predominant, în defavoarea uneia dintre antibiotice (B'); dacă unghiul este rotunjit, ca între cele două benzi cu același antibiotic, efectul este aditiv (C); dacă unghiul este încă mai rotunjit, efectul este sinergic (D).

Pentru simplificare se pot folosi, în locul benzilor de hirtie de filtru imbibate de antibiotic, chiar discurile utilizate pentru antibiogramă (Garrod, 1968), plasate la cca 10 mm unele de altele (fig. 13, jos). Prin decalc (vezi mai sus) se poate aprecia și efectul bactericid al combinației.

4.2.1.5. Modul de apreciere a rezultatelor. Curbe de concordanță

Cu cât dimensiunea zonei de inhibiție este mai mare, cu atât germenul este mai sensibil (are un CMI mai mic).

În majoritatea laboratoarelor se folosesc tabele convenționale de apreciere a rezistenței care, bineînțeles, nu sunt valabile decât în anumite condiții de lucru. Redăm în tabelul XLIX, drept exemplu, cîteva

TABELUL XLIX

Corelații între diametrul zonelor de inhibiție și sensibilitatea germenilor, cu discurile Institutului Pasteur (Paris)

	Diametrul de inhibiție în mm		
	Rezistent	Intermediar	Sensibil
Ampicilină	< 7	7—9	> 9
Eritromicina	< 15	15—20	> 20
Cloramfenicol	< 14	14—21	> 21
Penicilină	< 10	10—27	> 27
Streptomicina	< 8	8—18	> 18
Tetraciclină	< 10	10—19	> 19

din valorile indicate de Institutul Pasteur din Paris, pentru discurile pe care le livrează.

Un fel mai practic și mai realist de a exprima rezultatele este acela utilizat în tehnica Stoker, care are avantajul de a introduce mărtori pentru calitatea (valabilitatea) antibioticelor și referințe de sensi-

bilitate (vezi anexa 2). Rezultatele se exprimă astfel: „germenul cercetat este, față de antibioticul cutare, mai sensibil, la fel sau mai rezistent decit germenul de referință“. În fig. 14 este redat un exemplu, în care germenul cercetat este rezistent la tetraciclină (T) și la cloramfenicol (C), dar este mai sensibil la ampicilină decit colibacilul de referință.

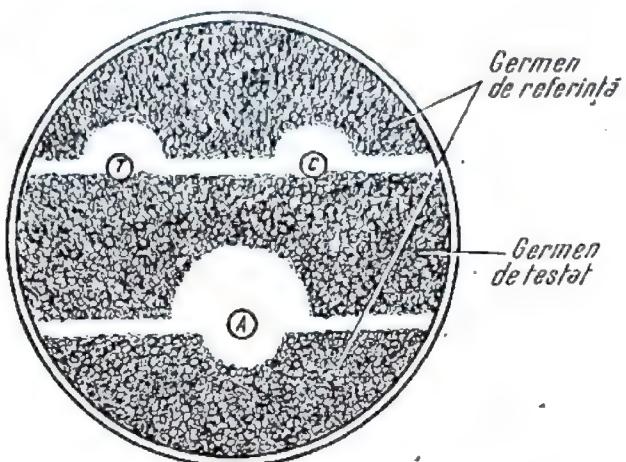


Fig. 14. — Tehnica Stoker, aprecierea efectului inhibitor al antibioticelor asupra unui germen de testat, comparat cu germeni de referință.

Un fel mai precis, dar și mai pretentios, de a exprima rezultatele, deoarece trebuie respectate, cu mare strictețe detaliile tehnice privind mediul de cultură și pH-ul lui, este acela de a converti diametrul zonei de inhibiție în CMI (respectiv în CMB) a germenului în cauză față de antibioticul respectiv.

Pentru aceasta se folosesc curbe de concordanță (vezi mai departe, vezi și anexa 1).

Diametrul mediu al unei zone de inhibiție (din 2—3 citiri) este raportat pe scara aritmetică (abscisă) a curbelor de concordanță (vezi mai departe), iar concentrația minimă inhibitorie este citită pe scara logaritmică (ordonată). Diametrele critice, corespunzătoare concentrațiilor critice, sunt figurate pe curbele noastre de concordanță printr-o linie mai groasă (vezi anexa 1).

În aceste cazuri, recomandăm exprimarea rezultatelor nu în diametru sau prin calificativele „sensibil“, „intermediar“, „rezistent“, ci în CMI (mcg/ml), pentru fiecare antibiotic în parte.

Având în vedere erorile posibile, se pot rotunji fără grijă cifrele obținute. Eventual, vom folosi exprimările CMI „peste“ cutare sau „sub“ cutare sau „între“ cutare și cutare concentrație. Nu recomandăm să se facă pe buletinul de analiză o apreciere asupra eventualei sensibilități sau rezistențe (aceasta fiind sarcina medicului tratant), decit dacă se precizează totodată și localizarea interacției germen-antibiotic.

Buletinul va conține, dacă este cazul, și o informare asupra existenței de mutante rezistente (vezi mai sus) și date asupra efectului bactericid și asupra acțiunilor combinate între două antibiotice (vezi mai sus).

Curbe de concordanță. Corelația dintre diametrul zonelor de inhibiție (determinat prin metoda difuzimetrică radiară) și concentrațiile minime inhibitorii ale germenilor (determinate prin metoda diluțiilor în mediu solid) se stabilește în mod experimental. Se determină, pentru fiecare antibiotic pe rînd, în condiții standard, sensibilitatea unui număr mare (de ex., 50—100) de tulpini microbiene, în mod paralel, atât prin metoda difuzimetrică, cât și prin metoda diluțiilor în mediu solid. Determinările pentru fiecare germen se repetă de mai multe ori, pentru a micșora posibilitățile de eroare.

Sensibilitatea fiecărui germen este exprimată grafic prin cîte un punct pe o diagramă cu scară semilogaritmică, în care scara aritmetică servește la raportarea diametrelor zonelor de inhibiție (exprimată în milimetri), iar scara logaritmică la raportarea CMI exprimată în mcg/ml. Deși punctele sunt deseori destul de disparate, ele se grupează totuși într-o anumită zonă (mai îngustă pentru germenii grampozitivi și mai largă pentru germenii gramnegativi) (fig. 15).

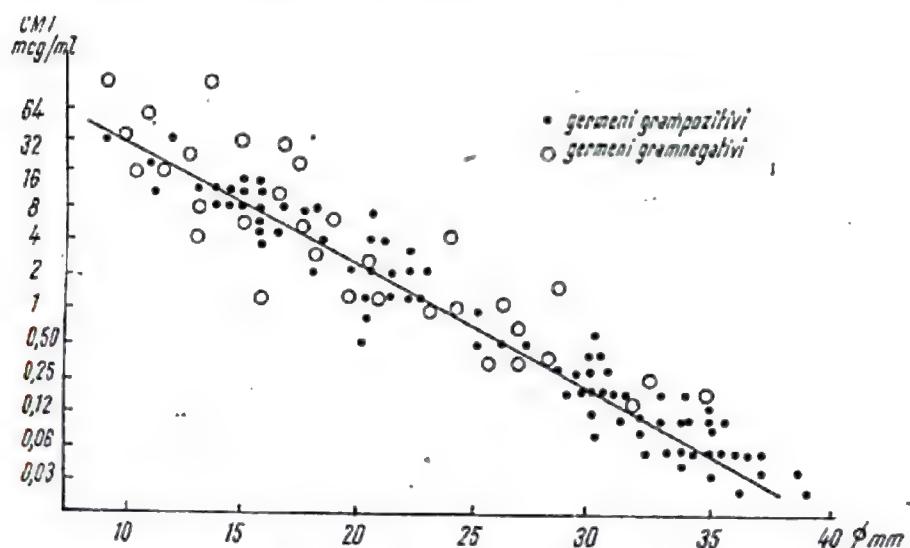


Fig. 15. — Curbă de concordanță între CMI și \varnothing zonei de inhibiție.

Se denumește *curbă de concordanță* linia trasată pe diagramă, care se potrivește cel mai bine cu aceste puncte. Curba, între anumite limite, poate fi socotită ca o dreaptă. La concentrații mari, însă, curbura se accentuează și folosirea ei în practică poate expune la erori.

Pentru determinarea corespondenței care există între diametrul zonelor de inhibiție obținute pe antibiogramă și CMI corespunzătoare se folosește o nomogramă, pe care se află trasată, pentru fiecare antibiotic în parte, curba de concordanță descrisă mai sus (vezi anexa 1).

Cunoscind, pentru un anume germen, diametrul zonei de inhibiție obținut de un antibiotic, se va raporta acest diametru pe scara aritmetică, de unde se va duce o linie verticală pînă la intersecția ei cu curba de concordanță. Din punctul de intersecție se duce o linie orizontală pînă la scara logaritmică, pe care se va citi CMI care-i corespunde*.

Redăm în anexă o serie de nomograme pentru discurile (microcomprimatele) de antibiotic ale Institutului pentru controlul de stat al medicamentului din București, folosind mediul solid Mueller-Hinton, cu pH 7,2—7,4 (pe alte geloze nutritive, livrate de Institutul Cantacuzino, zonele de inhibiție diferă în plus sau în minus cu 1—2 mm). Mediul este turnat în strat de 3 mm, în cutii cu fundul perfect plan. Pe nomogramele noastre s-a însemnat printr-o linie mai groasă (pentru o mai ușoară interpretare) și zona nivelurilor critice din singele boinalor, aşa cum a fost definită mai sus.

Curbele de concordanță, după cum s-a amintit mai sus, trebuie din cînd în cînd controlate, folosind tulpini de referință.

Unghiul pe care îl face linia de concordanță față de abscisă este, în anumite condiții, aproape caracteristic pentru fiecare antibiotic; adică, pentru un antibiotic dat, linia de concordanță se deplasează în mod paralel în sus sau în jos, după cum se folosesc discuri (microcomprimate) mai bogate sau mai sărace în antibiotic sau după cum condițiile de producere a zonei de inhibiție vor fi mai favorabile sau mai puțin favorabile.

Dacă se folosește un nou mediu de cultură, dacă se lucrează la un alt pH, sau dacă se introduc alte modificări în tehnică, curba de concordanță, obținută în alte condiții, trebuie modificată.

Pentru aceasta, în practică, este suficient să se determine din nou numai cîteva puncte pentru a face corectarea dorită. În acest scop, se recomandă să se folosească tulpini microbiene de referință bine studiate, de sensibilitate uniformă și constantă, și care se pot procura de la majoritatea marilor laboratoare de bacteriologie (vezi anexă).

Pentru fiecare germen de referință, se fac, față de fiecare antibiotic, cîte 5 determinări în paralel ale diametrului zonelor de inhibiție și a CMI. Media rezultatelor servește la corectarea curbei de concordanță.

* De fapt, este vorba de corespondență statistic cea mai probabilă; ea poate fi oarecum diferită de CMI reală a tulpinii, determinată prin metoda diluțiilor.

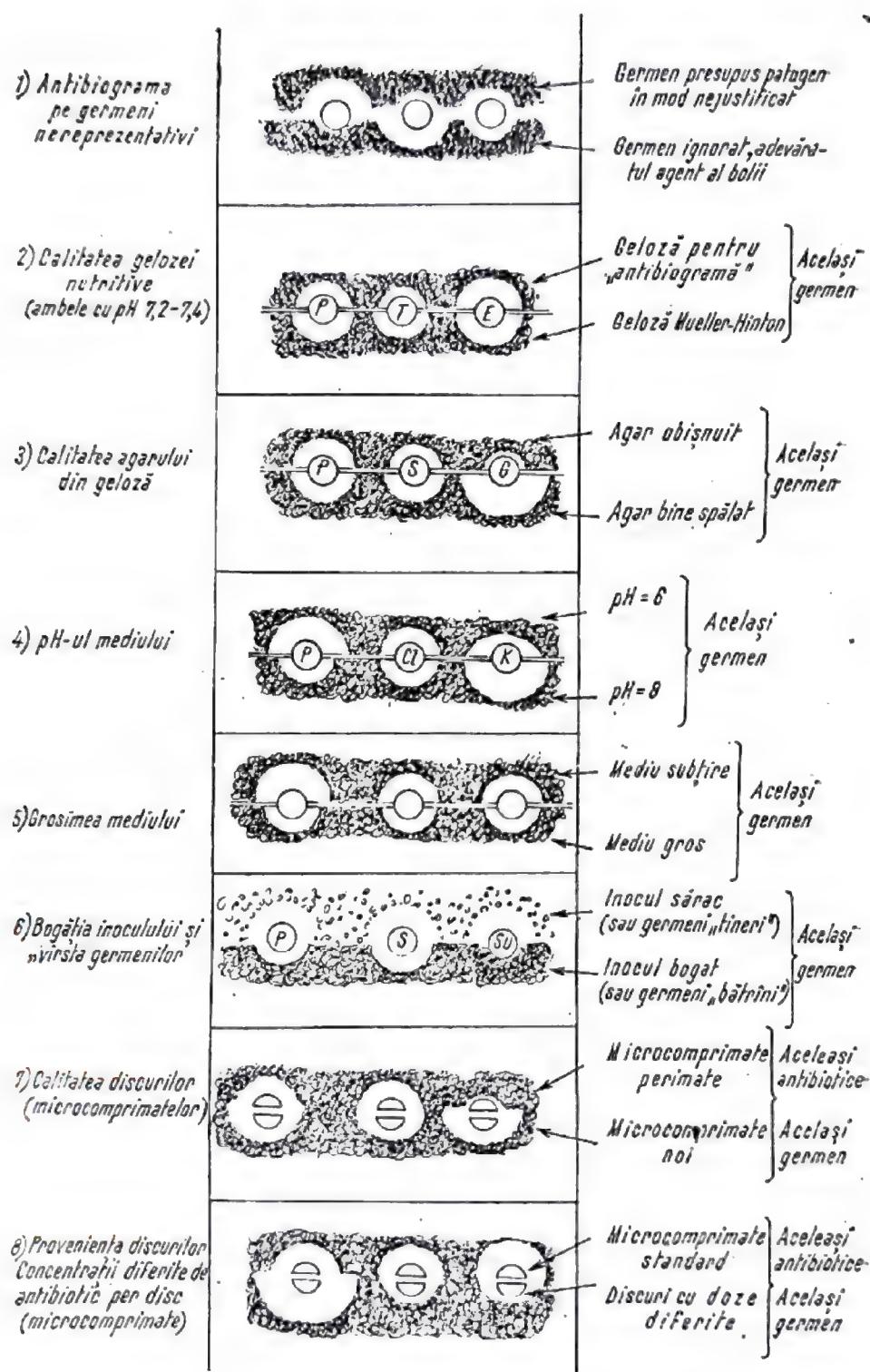


Fig. 16. — Principalele cauze de erori în folosirea antibiogramei.

4.2.1.6. Critica metodei difuzimetrice radiare

Metodele difuzimetrice radiare descrise anterior au două inconveniente majore. În primul rînd, antibiograma astfel efectuată nu reprezintă decît un instantaneu între două fenomene care se desfășoară dinamic, fiecare cu viteze diferite și nu totdeauna previzibile: viteza de difuziune a antibioticului și viteza de creștere a germenului de cercetat. Dacă față de un anumit germen *cunoscut*, lucrînd în condiții standard, este o *relație constantă* între dimensiunile zonei de inhibiție și sensibilitatea germenului, față de un germen necunoscut, cu o viteză de creștere necunoscută, relația devine mai greu de apreciat. Folosirea curbei de concordanță dă de multe ori o falsă impresie de mare precizie. Metoda diluțiilor, mai ales în mediu solid (vezi mai departe), cu toate rezultatele ei discontinue, este pînă la urmă mai aproape de realitate în privința determinării de CMI și CMB.

Al doilea inconvenient al metodei difuziunii radiare este descreșterea foarte abruptă a concentrației de antibiotic de la discuri (microcomprimat) către periferie. Concentrația de antibiotic scade oarecum invers proporțional cu pătratul distanței de difuziune.

O poziție intermediară, între metoda difuzimetrică radiară și metoda diluțiilor o constituie metoda gradientelor de antibiotic. Principalele cauze de eroare în folosirea antibiogramei prin metoda difuzimetrică sunt redate în figura 16.

4.2.1.7. Metoda gradientelor de antibiotic (V. Bryson și W. Szybalsky)

În această metodă, se folosește pentru fiecare antibiotic cercetat cîte o cutie Petri, de preferință de formă pătrată, care se plasează pe un plan oblic și în care se toarnă un prim strat de geloză care conține antibiotic în concentrație mare (maximum ce se poate obține la bolnav). După întărirea gelozei, cutia se plasează orizontal și se toarnă un al doilea strat de geloză fără antibiotic (fig.17 A).

Prin difuziune se crează un gradient continuu de antibiotic, de la un nivel maxim la zero. Pe suprafața gelozei exterioare se însămîntează germenii de cercetat liniar, cu ansa sau cu un tampon montat, precum și unul sau doi germeni de referință de sensibilitate cunoscută. Bogăția de inocul va fi aceea ca și pentru metoda difuziunii radiare (vezi pag. 294).

Cu cît un germen va fi mai puțin sensibil, cu atît el va crește pe o lungime mai mare (fig. 17 B).

Metoda, deși foarte atrăgătoare la prima vedere, are inconveniul că este destul de laborioasă și indelungată, iar precizia rezultatului este în parte compromisă din cauza imperfecțiunii planului de separare dintre cele două geloze (fig. 18).

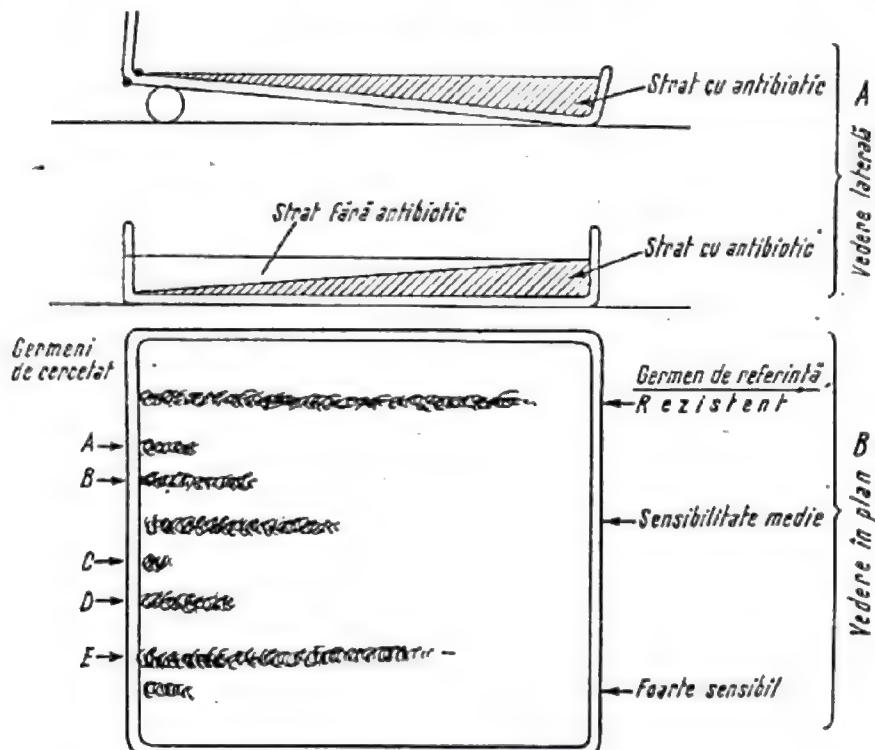


Fig. 17. — (A și B). Metoda gradientelor de antibiotic (V. Bryson și W. Szybalsky).



Fig. 18. — Reprezentarea exagerată a imperfecțiunii planului de geloză din metoda gradientelor.

4.2.1.8. Buletinul pentru antibiogramă

Buletinul trebuie să cuprindă numele bolnavului, data prelevării, produsul din care s-a izolat germenul, denumirea germenului (sau suscipiunea), descrierea lui morfotinctorială și culturală, lista CMI (eventual și CMB) la antibioticele încercate, folosind denumirea lor comună internațională. Exprimarea se va face în meg/ml sau : „mai mare decit...“, „mai mic decit...“, „între... și“ mcg/ml (cifra maximă fiind cel puțin dublul celei minime).

Se va specifica dacă cultura a fost omogenă sau dacă sunt mutante rezistente și în ce proporție.

Pentru cazurile în care antibiograma nu s-a executat în condiții standard se va preciza: dacă s-a făcut o antibiogramă *rapidă*, dacă s-a făcut o antibiogramă de orientare pornită direct de la un produs patologic, dacă flora era unică sau mixtă (în acest caz flora trebuie descrisă, făcindu-se aprecieri cantitative și asupra abundenței fiecărui fel de germen).

Se va specifica dacă s-a utilizat un mediu special și pH-ul mediu-lui, atunci cînd el este diferit de 7,2—7,4.

Majoritatea laboratoarelor nu precizează condițiile de lucru și utilizează un sistem de exprimare mai vechi, cuprinzind mențiunea: „sensibil” și „rezistent”, sau „sensibil +++, ++, +, —”, sau „diametrul zonei de inhibiție” în mm. Toate aceste mențiuni sunt criticabile și echivoce.

Alegerea unui anume antibiotic pe baza unor astfel de rezultate expune la greșeli și, din această cauză, insistăm pentru exprimarea rezultatului, după cum am arătat mai sus, în CMI (eventual și CMB); erorile la care ne expunem folosind curbele de concordanță fiind în general de mică importanță pentru practica antibioticoterapiei.

4.2.2. Determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB)

Determinările de CMI și de CMB se pot face în trei scopuri, ceea ce va determina și folosirea a trei tipuri de tehnici.

Determinarea de CMI și CMB se poate face pentru studiul spectrului și intensității de acțiune a unui nou antibiotic, care trebuie studiat. Această cercetare nu interesează pe medicul de laborator clinic și deci nu vom insista asupra acestui aspect.

Determinarea de CMI (și CMB) se mai face pentru construirea unor *curbe de concordanță* între diametrul zonelor de inhibiție determinate prin metoda difuzimetrică radiară și CMI ale unui număr mare de tulpini studiate în paralel prin metoda difuzimetrică și prin metoda diluțiilor. În aceste cazuri se folosesc totdeauna aceleași medii, același pH, aceeași virștă microbiană și aceeași bogătie de inocul pentru ambele metode și anume aceleia recomandate pentru antibiograme (vezi mai sus).

Determinarea de CMI (și CMB) se mai poate face pentru alegerea unui antibiotic și pentru stabilirea dozelor minime utile într-unele cazuri problemă. În aceste situații, ar fi bine să ne apropiem cit de mult de situația care există la bolnavul în cauză, ceea ce în practică este dificil. Tehnica cea mai satisfăcătoare din acest punct de vedere pare să fie

tehnica lui Yourassovsky (vezi mai departe), dar care din nefericire este prea laborioasă pentru a putea fi introdusă în practica spitalicească.

Determinarea CMI și CMB se face inoculind, în condiții standard, germenul de cercetat pe medii de cultură care conțin concentrații crescînd de antibiotic (metoda diluțiilor în mediul lichid sau mai bine în mediul solid) și apreciind concentrația limită, care mai inhibă creșterea germenului.

Determinarea punctului limită este deseori dificilă și pentru unele cercetări științifice se determină procentul de inhibiție observat pentru fiecare concentrație de antibiotic. Unii autori recomandă determinarea concentrației inhibitorii (respectiv bactericide) 50% (CI 50 și CB 50) și calculul abaterii standard în jurul acestui punct.

Intrucit CMI și CMB variază în foarte largă măsură (uneori de peste o sută de ori !) în funcție de calitatea și pH-ul mediului, bogăția inoculului, vîrstă culturii microbiene și timpul la care se face citirea, s-au făcut mari eforturi pentru stabilirea unor reguli unanim acceptate (ceea ce nu s-a obținut însă pe deplin). Deși fiecare cercetător își permite oarecare modificări sau adaptări, tehniciile actualmente utilizate pot fi grupate în cîteva tipuri, respectîndu-se pe cît se poate unele indicații comune.

Diluțiile de antibiotic folosite variază de la autor la autor, dar este de dorit să se urmeze recomandările O.M.S.

Pentru comoditatea lucrului și a exprimării s-a convenit să se utilizeze pentru determinarea CMI și CMB, diluții binare de antibiotic în mediu de cultură pornite în sus și în jos de la o concentrație convențională la 1 mcg/ml și însemnate cu logaritmul de 2 corespunzător (tabelul L).

TABELUL L

**Seară logaritmică de diluții de antibiotice
recomandată pentru determinarea CMI și CMB**

Concentrație (mcg/ml)	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	8	16	32	64 etc.
<i>Exprimare convențională a diluțiilor (în logaritm de 2)</i>	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6

Mediul de cultură reprezintă motivul cel mai mare de divergență și punctul slab al metodei: pe medii sărace nu cresc toți germenii, iar cu adăugarea unui ingredient în plus, apar noi factori de eroare, care influențează *inegal* pe unul sau altul dintre antibiotice. Astfel, creșterea conținutului în clorură de sodiu și mai ales în săruri de magneziu (chiar de la 0,01 la 0,24%), precum și folosirea unui alt lot de agar-agar, de peptonă, de bulion, de macerat de carne sau de amestec de aminoacizi,

poate avea drept rezultat modificări considerabile de CMI, pentru unele antibiotice de ordinul zecilor și chiar al sutelor !

În general, cei mai mulți autori au căzut de acord să folosească pentru majoritatea germenilor ca *mediu solid*, fie Mueller-Hinton, fie Trypticase-Soy Agar ; iar ca *mediu lichid* : Trypticase Soy Broth.

Pentru bacilii tuberculoși se utilizează, ca mediu solid, mediul Löwenstein-Jensen, iar ca mediu lichid, mediul Youmans-ser de cal. (Determinările de CMI și CMB, ca și a procentului mutantelor rezistente și a gradului lor de rezistență pentru bacilii tuberculoși, constituie o cercetare care se execută numai într-un laborator profilat pentru acest scop).

În general, se preferă mediu solid pe care se pot face aprecieri cantitative mai precise putindu-se totodată determina procentul mutantelor rezistente și gradul lor de rezistență.

Mediile de cultură vor avea un pH 7,2—7,4.

Bogăția inoculului va fi de 10^5 germenii depuși pe o suprafață circulară de 5 mm Ø, pentru un mediu solid, și 10^5 germenii/ml, pentru un mediu lichid.

Actualmente, există tendința de a se face două rînduri de diluții, unul cu un inocul sărac cu 10^3 germenii și altul, mult mai bogat, cu 10^6 sau chiar 10^7 germenii.

Pentru bacilii tuberculoși se fac diluții succesive de germenii, care sunt însămîntate pe medii fără și cu antibiotic. Tehnica fiind mai laborioasă, ea va fi de obicei executată numai în laboratoare profilate.

Citirea rezultatelor se face la 24 de ore (obigatoriu) și încă o dată la 48 de ore, pentru aprecierea efectului bacteriostatic (CMI). Pentru bacilii tuberculoși citirile se fac după aproximativ 4—6 săptămâni.

Aprecierea efectului bactericid (CMB) se face prin transplant, decalc sau transfer pe medii fără antibiotic (atunci cînd se lucrează pe medii solide) sau prin filtrare pe milipore, spălare și apoi transfer pe medii solide fără antibiotice (atunci cind se lucrează pe medii lichide).

(Unii autori consideră, în mod abuziv, că dacă după 3—5 zile de incubație nu s-au dezvoltat germenii în mediul cu antibiotic, se poate conchide la un efect bactericid).



Principala obiecție care se face acestor determinări, este aceea că se realizează *in vitro* condiții prea diferite de acelea constataate *in vivo*. Dintre toate metodele propuse, reținem ca fiind mai satisfăcătoare metoda Yourassowsky, care inoculează cca 10^5 germenii de studiat în plasmă umană (cu adăos de polianetol sulfonat de sodiu, în diluție finală de 1/10 000 și antibiotic în diferite diluții). La intervale regulate, se prelevă o mică cantitate (0,01 ml), care se filtrează pe milipore, se spală și se

plasează pe suprafață unei geloze fără antibiotic. În felul acesta, se poate face numărătoarea germenilor care au supraviețuit (fig. 19).

În același spirit s-au făcut și determinări similare utilizând urina la diferite pH-uri ca mediu de cultură pentru germenii din infectiile urinare.

Determinări de CMI și CMB în aceste condiții, sunt sigur mai valo-roase, dar metoda fiind mult prea laborioasă, ea nu poate fi utilizată decit excepțional în majoritatea laboratoarelor de spital.

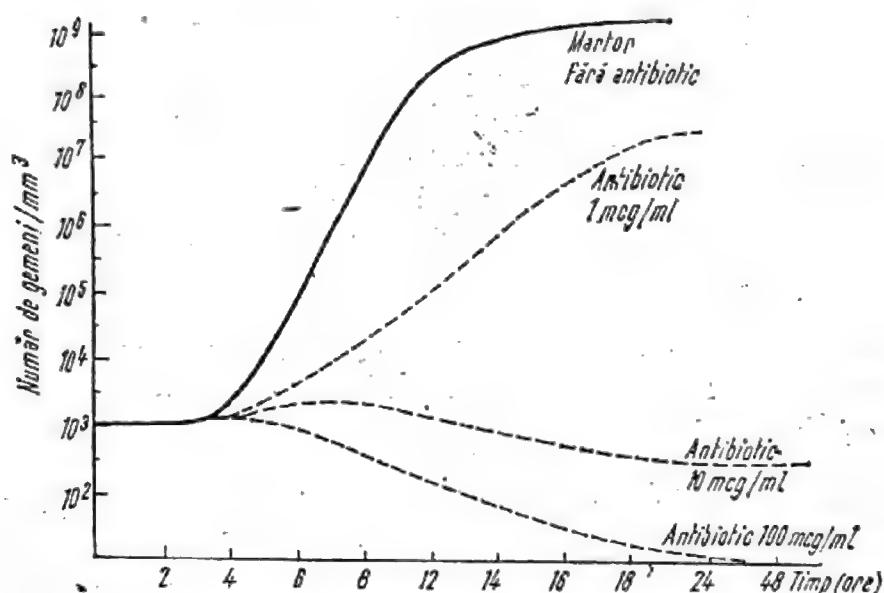


Fig. 19. — Studiu creșterii unui germen, în contact cu concentrații crescînd de antibiotic (metoda Yourassowsky).

4.2.3. Determinarea nivelului de antibiotic și a nivelurilor antimicrobiene (NEI și NEB) (controlul de laborator al antibioticoterapiei)

Avînd în vedere deosebirile, uneori foarte mari, care se observă între rezultate *in vitro* și *in vivo*, medicul tratant este deseori nevoit să controleze la bolnav eficiența tratamentului instituit folosind unele criterii clinice, paraclinice și de laborator.

Printre acestea din urmă sint de cea mai mare importanță determinarea *nivelurilor antimicrobiene*: nivelul de eficiență inhibitorie (NEI) sau (și) nivelul de eficiență bactericidă (NEB), precum și a *nivelului de antibiotic* din organismul bolnavului (controlul eficienței și al inocuității tratamentului la bolnav, prin nedepășirea nivelurilor toxice).

Generalități și aspecte teoretice. Se constată mai totdeauna deosebiri însemnante între rezultatele obținute *in vitro* și situația constatătă *in vivo*. Acestea se datorează unor condiții diferite *in vivo*, în privința mediului, a pH-ului, a fazelor inegală de dezvoltare a germenilor, a prezenței de germenii înconjurați de fibrină sau de germenii aflați în țesuturi mortificate sau în corpi străini sau aflați intracelular etc., a ecologiei microbiene existente în unele focare infecțioase, precum și din cauza unor condiții speciale de farmacokinezie sau de metabolizare a antibioticelor la bolnavul în cauză.

Din aceste motive, medicul tratant este obligat să controleze la bolnav eficiența tratamentului instituit, urmărind cu atenție toate criteriile de care dispune (clinice, paraclinice și de laborator).

Uneori, mai ales în bolile grave, medicul trebuie să se poată convinge repede dacă tratamentul este activ (sau inutil), dacă modul său de aplicare este cel mai bun și dacă nu cumva este dăunător prin atingerea sau depășirea unor niveluri nocive de antibiotic, în cazul unor antibiotice toxice.

Examenul produselor patologice, examenul microscopic direct, examenul cultural, precum și determinarea nivelului antimicrobian față de germenul în cauză la bolnav (în sânge, umori, la nivelul focarelor infecțioase etc.) asigură dovada activității tratamentului. Menținerea acestui nivel peste minimul antimicrobian activ și sub nivelul de antibiotic maximum tolerat (nedepășirea nivelurilor periculoase pentru antibioticele toxice), precum și neapariția fenomenelor toxice sau alergice, asigură dovada că *tratamentul este bine aplicat și nenociv*.

Atragem atenția că *minimum ce se poate și trebuie cerut de la un tratament antimicrobian este să stănjenească multiplicarea germenilor în organism și dacă nu poate face aceasta trebuie să se renunțe la el!*

Pentru studii de farmacokinezie și unele studii științifice, este necesar să se determine separat nivelul de antibiotic liber, cuplat, al produselor de metabolism etc.

În practica zilnică, ne interesează însă mai ales *antibioticul activ* (acțiunea antimicrobiană).

Pentru stabilirea dozelor și a intervalelor optime de administrare a unui antibiotic, mai ales la bolnavii cu insuficiență renală, este util să se poată determina la bolnavul în cauză nivelurile maxime și minime obținute de bolnav, precum și timpul de injumătățire. De exemplu, dacă se administrează jumătate din doza inițială la intervale corespunzătoare cu timpul de injumătățire, se obțin niveluri maxime constante (fără scădere treptată sau acumulare) și niveluri minime, care nu vor scădea sub jumătatea acelora maxime.

Teoria metodelor de determinare a nivelurilor antimicrobiene. În practica spitalicească, ne interesează de cele mai multe ori, nu atât nivelul de antibiotic (dacă nu depășește pragul toxic), cit mai degrabă *nivelul de acțiune antimicobiană* (nivelul de eficiență inhibitorie sau/și bactericidă, adică NEI și respectiv NEB) față de germenul în cauză, care se poate obține la nivelul conflictului dintre organism și germenul patogen (în focarele infecțioase sau dacă aceasta nu este posibil, se va cerceta nivelul antimicobian în singe și, eventual, în alte umori, exsudate, secreții, produse patologice etc.).

Determinarea nivelului antimicobian (a nivelului de eficiență inhibitorie sau/și bactericidă, deci NEI, respectiv NEB) într-un produs organic (de ex., în ser) se poate face în mod direct, căutând prin metoda diluțiilor cit de mult acest produs poate fi diluat într-un mediu de cultură fără să-și piardă acțiunea antimicobiană față de germenul în cauză, sau utilizând metoda difuzimetrică, pînă la ce distanță de la locul de aplicare a produsului organic (de ex., ser) pe suprafața unei geloze tinate într-o cutie Petri, difuzează antibioticul în geloză în concentrație suficientă pentru a împiedica multiplicarea germenului în cauză, însămințat în suprafață pe această geloză.

Această determinare este folositoare nu numai pentru a dovedi eficiența unui tratament cu un singur antibiotic, dar și pentru studiul eficienței unui tratament asociat cu mai multe antibiotice. Astfel, de ex., dacă prin introducerea unui al doilea antibiotic la un bolnav, acțiunea antimicobiană a serumului său crește se poate deduce că asocierea este aditivă sau sinergică, iar dacă, dimpotrivă, scade, se poate deduce că asocierea este antagonistă.

Determinarea nivelului antimicobian se mai poate face în mod indirect : se determină, pe de o parte (prin metoda diluțiilor sau prin metoda difuzimetrică), nivelul de antibiotic de la bolnav (folosind un germen de referință de sensibilitate mare, cunoscută și constantă), iar, pe de altă parte, se determină concentrația minimă inhibitorie (CMI, eventual, și CMB) a germenului în cauză față de antibioticul utilizat. Cunoscind aceste două date, se poate deduce indicele sau nivelul de eficiență inhibitorie (NEI) obținut prin tratamentul instituit : $NEI = \frac{\text{Nivel de antibiotic}}{\text{CMI}}$ (toate exprimate la fel în mcg/ml).

În aceste determinări, există o serie de factori de eroare, care nu pot fi cu desăvîrșire înălăturați, și anume, nu este întotdeauna ușor să se diferențieze, dacă acțiunea antimicobiană a serumului nativ ține numai de antibiotic sau și de alți factori ; de asemenea, nu este ușor de găsit un diluant potrivit (diluarea serumului de bolnav în bulion duce la decuplarea unei părți din antibioticul care se află cuplat în serum bolnavului; diluarea în serum normal de om, chiar dacă acesta a fost inactivat sau tratat cu polianetolsulfonat de sodiu, pentru suprimarea acțiunii antimicrobiene proprii a serumului, nu este deseori satisfăcătoare). Mai trebuie observat că determinarea CMI în geloză sau în bulion, cu sau fără adăos

de ser de om, duce la rezultate diferite în funcție de felul mediului (solid sau lichid), de bogăția mediului în aminoacizi, și mai ales în serum albumine și serum globuline. Fiecare metodă încercată are avantajele, imperfecțiunile și limitele ei în a căror detaliu nu putem intra.

În funcție de produsul în care se determină nivelul antimicrobian și în funcție de însușirile culturale ale germenului în cauză, se recurge la o metodă sau la alta, folosind eventual unele mici variante adaptate de la caz la caz.

Dacă produsul este lichid, limpede, aseptic, fără acțiune antimicrobiană proprie și este chiar el un mediu de cultură pentru germenul în cauză, se poate recurge la metoda *diluțiilor în mediu lichid*. De cele mai multe ori, însă, produsul nu îndeplinește condițiile de mai sus și pentru a-l face propice multiplicării germenului trebuie diluat $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ sau chiar $\frac{1}{4}$ cu bulion nutritiv. Aceasta înseamnă că în aceste cazuri nu se pot determina decât niveluri ce depășesc de 2, de 3 sau chiar de 4 ori nivelurile minime inhibitorii. Diluțiile făcindu-se de obicei binar, metoda este discontinuă și rezultatele au o aproximare de la simplu la dublu.

Utilizarea unui germen de referință de sensibilitate mare permite determinarea unor niveluri foarte mici de antibiotic, dar pentru aprecierea nivelului de eficiență față de germenul în cauză trebuie să se țină seama de diferența de sensibilitate a acestor doi germeni. De exemplu, un bolnav are un nivel seric de penicilină de 5 u./ml. Dacă se utilizează un germen foarte sensibil (cu CMI = 0,02 u./ml), se obține un nivel de eficiență de 250, ceea ce este considerabil și, luat numai ca atare, ar putea da medicului o liniște înșelătoare. Dacă însă germenul bolnavului are un CMI de 5 sau de 10 u./ml, nivelul de eficiență, care interesează de fapt, este abia de 1 sau chiar subunitar.

Dacă se folosește pentru însămîntări însuși germenul în cauză, se află *nivelul de eficiență inhibitorie* (NEI), iar dacă se utilizează un germen (fie de referință, fie însuși germenul bolnavului), al cărui CMI în condiții similare se cunoaște, se va putea afla, printr-un calcul simplu, și *nivelul de antibiotic*. Dacă bolnavul primește concomitent mai multe antibiotice se poate afla, folosind însuși germenul bolnavului, nivelul global de eficiență inhibitorie (ceea ce de fapt interesează medicul). Pentru a afla, pentru fiecare antibiotic în parte, nivelul de antibiotic obținut, trebuie să se recurgă la mai mulți germeni de referință, fiecare fiind sensibil numai la cite unul dintre antibioticele utilizate (ceea ce este interesant pentru studii de farmacokinezie, dar de obicei nu pentru efectul terapeutic).

Dacă diluțiile se fac în bulion, înseamnă că mediile de cultură care se află în fiecare tub nu sunt similare, deoarece, în primele există o proporție mai mare din produs (de ex., ser), decât în ultimele, ceea ce constituie o cauză de eroare.

Dacă produsul (de ex., plasmă, exsudat pleural etc.) conține fibrinogen, chiar dacă i se adaugă un anticoagulant de tipul polianetolsulfonatului de sodiu (Lycoid), și dacă germenul produce o coagulază (de ex., stafilococ coagulazopozitiv) se va produce în primele tuburi o coagulare, care jenează citirea rezultatelor și care nu merge paralel cu creșterea germenului. Din aceste motive, dacă se determină nivelul antimicrobian față de un stafilococ este preferabil să se utilizeze ser (nu plasmă) cu adăos de polianetolsulfonat de sodiu (Lycoid) în diluție finală 1/10 000, care stănjenește acțiunea antimicrobiană proprie a serului și permite uneori plecarea seriei de diluții chiar de la ser nediluat și practic totdeauna de la ser diluat $\frac{1}{2}$.

Dacă avem de-a face cu antibiotice care se leagă în proporție mare cu proteinele serului (de ex., dicloxacilină, novobiocină, acid fusidic etc.) rezultatul privind activitatea antimicrobiană a serului obținut prin metoda diluțiilor va fi nereal de mare, deoarece prin diluare, după cum s-a văzut mai sus, se decuplează pe rînd un procent din antibioticul, care era inactiv în serul nativ. Pentru a preîntâmpina această cauză de eroare și pentru a asigura aceeași compoziție de mediu în toate tuburile, se poate uneori (dacă germenul crește în asemenea condiții) ca diluțiile să se facă, ca în cazul precedent, nu în bulion, ci în ser normal de om, inactivat sau cu adăos de polianetolsulfonat de sodiu. Tehnica fiind pretențioasă, nu se recurge de obicei la ea.

În practica spitalicească (cu toate multiplele cauze de eroare pe care le comportă, dar din cauza simplicității ei de execuție), se recurge deseori la metoda diluțiilor în bulion (Sherris, 1967), cînd dorim să determinăm nivelul antimicrobian al serului, al exsudatelor aseptice și al lichidului cefalorahidian. În acest ultim caz, din cauza nivelurilor antimicrobiene care pot fi foarte mici, este de obicei necesar să se recurgă și la un germen de referință de mare sensibilitate.

Dacă produsul în care se determină nivelul antimicrobian este un lichid limpede sau tulbure, aseptic (sau uneori și septic), se poate recurge, cu singura condiție ca lichidul să nu aibă o acțiune antimicrobiană proprie, la *metoda difuzimetrică* (Bennett, 1966 ; Chabbert, 1957 ; De Beer, 1945 ; Ericsson, 1960 ; Simpson, 1963), care permite o apreciere continuă și care are mult mai puține cauze de eroare decît metoda diluțiilor. Eroarea metodei, cu anumite precauții, se poate reduce la 10% sau chiar mai puțin. Metoda difuzimetrică este în general mai pretențioasă, obligîndu-ne să respectăm cu strictețe anumite condiții de lucru. Ea necesită executarea unei scări etalon cu diluții cunoscute de antibiotic și construirea unor *curbe de concordanță*. Avînd în vedere că proporția dintre antibioticul liber și cel cuplat cu proteinele serului variază de la antibiotic la antibiotic de la 20—40% la 90—96%, va trebui să țină seama de acest fapt. Pentru studii de farmacokinezie, dacă trebuie să se afle conținutul total de antibiotic din serul unui bolnav, se va

face scara etalon în ser normal de om, dar dacă medicul dorește să aibă o imagine a nivelului antimicrobian practic util, se face scara în soluție clorurosodică tamponată sau în bulion, exprimând rezultatul în modul următor: „nivelul antimicrobian corespunde cu cutare concentrație de antibiotic activ la mililitru”. Acest ultim mod de exprimare este mult mai util medicului practician, deoarece îi dă imaginea reală a activității antimicrobiene a serului, având în vedere că determinarea sensibilității germenului la antibiotice (CMI) se face de regulă în mediu fără ser normal de om.

Metoda difuzimetrică se pretează la simplificări considerabile (Fl. Căruntu, 1969), care îi măresc foarte mult aplicabilitatea în clinică.

Dintre multiplele tehnici și variante folosite [de ex., metoda diluțiilor (Sherris, 1967), a discurilor (Chabbert, 1957 ; De Beer, 1945 ; Ericsson, 1960), a găurilor (Bennett, 1966 ; Simpson, 1963)], vom cita numai două metode de orientare ușor de aplicat la nivelul laboratorului de spital și care, cu toate cauzele de eroare pe care le comportă, sunt totuși capabile să dea medicului tratant, în scurt timp, unele informații prețioase.

4.2.3.1. Practica determinării nivelurilor antimicrobiene

Condițiile de determinare. În cazurile banale, determinarea nivelurilor de antibiotic este de obicei inutilă. În cazurile grave și în cazurile problemă, aceste determinări sunt foarte utile sau chiar indispensabile. În general, în cazurile grave, recomandăm să se facă o primă determinare, după administrarea unei doze maxime de antibiotic. În funcție de rezultat, tratamentul va fi menținut sau va fi redus sau se va renunța la el, dacă se dovedește că el este incapabil să realizeze un nivel antimicrobian eficace (ulterior se vor face din cind în cind determinări de control, pentru adaptarea pe parcurs a tratamentului).

Momentul recoltării, pentru determinarea nivelului sanguin maxim, este la 5—10 minute după terminarea unei perfuzii intravenoase sau la o jumătate de oră după administrarea intramusculară sau la 1—2 ore după administrarea orală. Pentru menținerea tratamentului se va determina în plus și nivelul minim de antibiotic, recoltarea făcîndu-se în acest caz imediat înainte de o nouă administrare de antibiotic. Cunoscind nivelul maxim, nivelul minim și timpul care s-a scurs între aceste două determinări, se poate aprecia cu oarecare aproximativ prin interpolare, raportînd rezultatele pe o curbă de concordanță, timpul de înjumătărire și se poate deduce, cum va trebui adaptat și condus tratamentul.

Având în vedere că unele antibiotice (de ex., penicilinile) au un timp de injumătățire foarte mic, trebuie foarte multă atenție, în ceea ce privește momentul exact al recoltărilor față de administrarea anterioară de medicament (o eroare de 30 de minute în recoltare poate pricina, în unele cazuri, o eroare de apreciere de la simplu la dublu).

Ulterior, se vor mai determina, din cind în cind, nivelurile obținute pentru a controla tratamentul instituit.

Determinarea nivelurilor se poate face fie prin metoda diluțiilor, fie printr-o metodă difuzimetrică.

4.2.3.2. Metoda diluțiilor

Se aşază într-un stativ patru rînduri a cîte 12—15 tuburi de hemoliză. Se distribuie cîte 2 ml de bulion în rîndul 1 și 3, cu excepția ultimului tub.

În rîndul I, în tubul 1, se adaugă 2 ml din produsul în care se face determinarea [de ex., ser de bolnav, de preferință inactivat $\frac{1}{2}$ oră la 54° sau cu adaos de polianetolsulfonat de sodiu (Lycoid) în diluție finală de 1/10 000, pentru suprimarea acțiunii antimicrobiene proprii a serului]. După amestecare, se trec 2 ml în tubul următor, se amestecă și se repetă operația pînă la penultimul tub. Începînd cu penultimul tub se trece cîte 1 ml în tubul corespunzător din rîndul al II-lea, repetînd aceeași operație, tub de tub, în sens invers. Se obțin astfel două scări paralele identice de diluție și anume diluțiile: $\frac{1}{2}$; $\frac{1}{4}$; $\frac{1}{8}$; $\frac{1}{16}$; $\frac{1}{32}$; $\frac{1}{64}$, cca. $\frac{1}{125}$; $\frac{1}{250}$; $\frac{1}{500}$; 1/1 000 etc. Ultimul tub din rîndul I va primi 1 ml de bulion și ultimul din rîndul al II-lea va primi 0,5 ml bulion amestecat cu 0,5 ml ser normal de om (de preferință tot inactivat sau cu adaos de polianetolsulfonat de sodiu). Ultimele tuburi din rîndul I și II vor servi drept martor de creștere a germenului în bulion și în bulion-ser.

În rîndul al III-lea, în tubul 1 se adaugă 2 ml dintr-o soluție în bulion, conținînd antibioticul utilizat în concentrație de 1 000 mcg/ml. După amestecare, se trec 2 ml în tubul următor și se repetă operația exact ca pentru rîndurile I și II.

Rezultă astfel, două scări paralele și identice de antibiotic, conținînd următoarele cantități de antibiotic (mcg/ml): 500; 250; 125; cca 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06; 0,03; 0,15 etc. și un martor fără antibiotic (fig. 20).

Rîndul I și III sunt inoculate cu o suspensie din germenul în cauză; iar rîndul II și IV cu un germen de referință, de mare sensibilitate față de antibioticul utilizat (vezi anexe).

Bogăția inoculului este în funcție de felul germenului în cauză și de capacitatea lui de dezvoltare; de obicei, se folosește un inocul de o picătură dintr-o diluție 1/2—1/10 dintr-o cultură de bulion la 18—24 de ore de streptococ; dintr-o diluție 1/100, dacă este vorba de un enterococ; dintr-o diluție 1/1 000, dacă este vorba de un stafilococ, și aceeași diluție sau 1/5 000—1/10 000, dacă este vorba de germeni care se dezvoltă luxuriant (de ex., unele enterobacteriacee, piocianic).

În funcție de produsul cercetat, de momentul recoltării față de administrarea de antibiotic și în funcție de antibioticul utilizat, precum

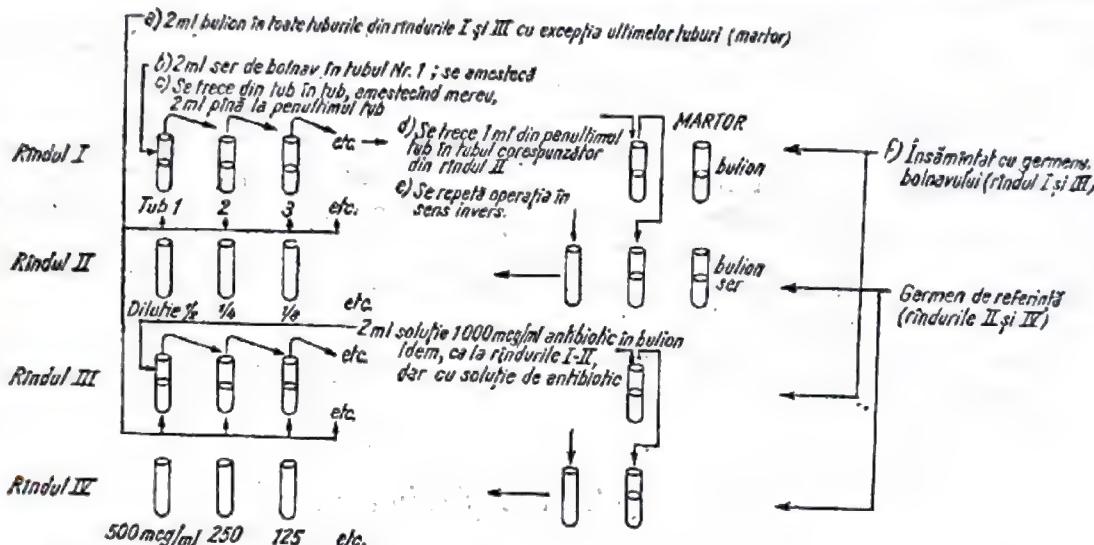


Fig. 20. — Schema determinării CMI, prin metoda diluțiilor în mediu lichid.

și în funcție de presupusa sensibilitate a germenilor încercați, cele patru scări pot fi reduse la 10, 8, 6 sau chiar mai puține tuburi, cu condiția să cuprindă limitele de creștere a germenilor însămîntați.

Dacă cercetarea se face în urină (unde majoritatea antibioticelor se concentrează mult) se aduce pH-ul urinii la 7—7,4 și se pornește cu o diluție 1/10 sau chiar 1/100 în bulion.

După o incubare de 18—24 de ore la termostat la 37°, se face citirea cu ochiul liber, apreciindu-se, care este ultimul tub în care s-a produs creșterea germenilor („diluție limită”).

Aprecierea rezultatelor. Rîndul I este cel mai important în practică, deoarece arată, în mod direct, nivelul de eficiență inhibitorie (NEI) sau nivelul antimicrobian față de germenul în cauză, cu condiția să fie mai mare de 2 (primul tub conține o diluție $1/2$).

Rîndul al II-lea arată în mod indirect și mai exact (totuși cu o aproximare de la simplu la dublu) nivelul de antibiotic din singe (germenul utilizat în această serie fiind foarte sensibil, permite decelări de antibiotic și sub nivelul determinat în rîndul I).

În rindul III și IV se determină concentrația minimă inhibitorie (CMI) a germenului izolat de la bolnav (rindul III) și a germenului de referință (rindul IV), ceea ce permite stabilirea raportului care există între ei, în privința sensibilității lor respective față de antibioticul cercetat.

Dacă se înmulțește CMI a unui germen cu diluția limită de creștere a lui în serul bolnavului (rindul III cu I și IV cu II) se află nivelul de antibiotic din ser, exprimat, ca și CMI, în micrograme pe mililitru. (Teoretic, rezultatele obținute cu cei doi germeni trebuie să fie identice dar, având în vedere că în determinări se folosește metoda diluțiilor binare, care are o aproximare de la simplu la dublu, este posibil ca diferențele observate între cele două determinări să fie de ordinul de la unul la cvadruplu).

Determinarea nivelului de eficiență (NEI) este utilă pentru controlul activității terapiei instituite, în timp ce determinarea nivelului de antibiotic este utilă pentru a controla dacă acest nivel nu a depășit pragul toxic. (Dacă se utilizează antibiotice nefrotoxice la bolnavi cu insuficiență renală, se va controla diureza, ureea sanguină și urinară și nivelul sanguin de antibiotic).

Pentru aflarea concentrațiilor bactericide se fac transplante pe medii fără antibiotic.

4.2.3.3. Metoda difuzimetrică

Principiu. În cutii Petri, cu fundul perfect plan, sau în cutii pătrate improvizate din plăci plane de sticlă (sau gata făcute din material plastic), așezate pe o suprafață riguros orizontală, se toarnă un strat de geloză uniform de 1—2,5 mm grosime; geloză, care a fost înșămînată în prealabil, cu un germen de referință.

Dacă grosimea gelozei este mai mică (de ex., 1 mm), sensibilitatea metodei crește, dar se mărește sursa de eroare datorită unei inegalități în grosimea stratului de geloză. După întărirea gelozei se plasează la distanțe egale, fie în niște găuri făcute *ad-hoc* în geloză, fie în discuri de hirtie de filtru, fie în cilindri plasați pe geloză, mici cantități fixe din produsul în care se cercetează acțiunea antimicrobiană. În plus, se mai plasează în aceleași condiții o scară etalon compusă din diluții cunoscute din antibioticul în cauză. După 18—24 de ore de incubație la 37°, se măsoară exact (vezi mai sus „Antibiograma clasică“) diametrul zonelor de inhibiție. Pentru a micșora eroarea posibilă, fiecare determinare se repetă de 3—5 ori și se ia în considerare media aritmetică a rezultatelor obținute. Diametrele de inhibiție obținute cu diluțiile etalon, raportate pe o scară semilogaritmică, servesc la construirea unei curbe de concordanță între diametrul zonei de inhibiție și concentrația

de antibiotice. Diametrele obținute cu produsul de cercetat (de ex., ser de la bolnavul care a primit antibiotice) este raportat pe curba de concordanță, pentru a se afla concentrația de antibiotic care îi corespunde.

Executarea analizei. Cutiile Petri, care nu au fundul perfect plan, nu trebuie utilizate. Cutiile Petri de sticlă pot fi înlocuite cu folos cu cutii rotunde sau pătrate de plastic cu fund perfect plan.

Cutiile pătrate pot fi improvizate din plăci plane, pătrate de sticlă de 2–2,6 mm grosime pentru fund și plăci dreptunghiulare de sticlă de 6–8 mm grosime pentru margini (Chabbert, 1957). Capacul poate fi tot din sticlă, dar pentru a evita acumularea apei de condensare poate fi confectionat dintr-o placă de material plastic sau oțel inoxidabil găurit cu o serie de mici găuri (fig. 21).

Lipirea marginilor între ele și de fundul cutiei se face fie cu o răsină epoxi, rezistentă la fierbere, fie cu benzi adezive. Cutiile astfel montate sunt spălate cu un tampon steril îmbibat în părți egale de alcool etilic cu acetonă, flambate și, de preferință, lăsate în continuare 30–60 de minute într-o nișă cu ultraviolete. Etanșeizarea fundului cutiei se asigură cu cca 2–3 ml de geloză topită fierbinte distribuită de-a lungul liniilor de unire a marginilor de fund cu ajutorul unei pipete Pasteur.

Cutiile sunt lăsate 30–60 de minute la termostat sau sunt trecute peste o flacără pentru a le încălzi la 37–40°, apoi sunt plasate pe o suprafață riguros orizontală și se toarnă geloza însămînată (vezi mai jos).

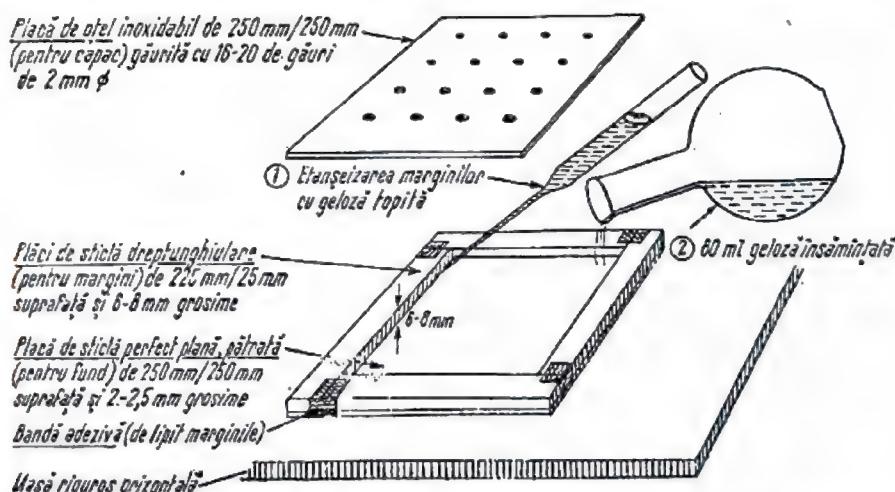


Fig. 21. — Cutie pătrată (placă mare) folosită în determinarea nivelului de antibiotic, prin metoda difuzimetrică.

Geloza folosită trebuie să permită creșterea germenului utilizat. Avind în vedere că scara etalon și proba se fac în aceleasi condiții, nu este nevoie să fim aşa de pretențiosi cu calitatea gelozei, ca pentru antibiogramă. Ea trebuie totuși să aibă un punct de suprafuziune mai jos

de $48-46^\circ$, pentru a nu omori germanii însămîntați și a permite tur-narea unui strat uniform înainte de a se solidifica.

Geloza este distribuită în baloane, în cantitate corespunzătoare față de suprafața cutiei folosite, astfel încit să realizeze un strat de geloză de 1—2,6 mm grosime (de ex., pentru cutia figurată mai sus, care are o suprafață de 400 cm^2 , se utilizează baloane cu 60—90 ml de geloză).

Geloza topită se lasă să se răcească încet pînă la $50-52^\circ$, cînd se încorporează germanul de referință, uniformizînd cu mare grijă și men-ținînd balonul cu geloză la cald.

Germenul de referință trebuie astfel ales încit să fie cît de sensibil față de antibioticul utilizat. Recomandăm tulpini de referință interna-tionale, care pot fi procurate de la mariile laboratoare din străinătate sau de la Institutul Dr. Cantacuzino din București (vezi anexa 3).

Pentru a avea rezultate constante, recomandăm următorul pro-cedeu: germanii cultivați pe medii solide corespunzătoare sănt raclați de pe suprafața mediului, controlați la microscop, uniformizați într-o so-luție clorurosodică tamponată la pH 7,4 sau în bulion răcit la 4° și aduși la o turbiditate corespunzătoare indicelui 0,38 la o lungime de undă de 550 milimicroni la spectrofotometru Coloman junior (sau alt tip).

Suspensiile de germani, repartizate în fiole a 5 ml închise la fla-cără, se pot păstra la $+4^\circ$ timp de cca 1—2 luni. Înainte de a începe lucrul efectiv, se toarnă 3—4 cutii Petri de probă cu cîte 10 ml geloză topită și răcîtă la 50° , însămîntată cu 0,1 ; 0,05 ; 0,025 ml din suspensia de germani, bine uniformizată în precalabil. După întărire, se plasează pe geloză discuri de hîrtie de filtru încărcate cu soluții de antibiotic co-respunzătoare cu nivelurile la care ne putem aștepta. După incubare la 37° , timp de 18—24 de ore, se alege bogăția de inocul, care pare cea mai favorabilă ca dimensiune și precizie a zonelor de inhibiție și care va fi utilizată pentru inocularea gelozei în determinările ulterioare.

În această tehnică, avînd scara de antibiotice și probele pe aceeași placă (în aceeași cutie), se poate utiliza eventual orice alt germen, sen-sibil la antibioticul utilizat.

Geloza topită și răcîtă la $52-50^\circ$ este însămîntată cu cantitatea potrivită de germani (de ex., 0,30 ml suspensie în 80 ml geloză).

După însămîntare, geloza se toarnă imediat în cutie, lăsînd-o să se răspindească uniform pe toată suprafața. Dacă cutia este caldă ($37-40^\circ$) și geloza are un punct de suprafuziune suficient de scăzut, operația reușește ușor. Dacă în timpul turnării s-au format cîteva mici bule de aer pe suprafața gelozei, ele trebuie imediat sparte înaintea întăririi gelozei, printr-o scurtă atingere cu o ansă de platină încălzită sau cu flacăra becului Bunsen.

Dacă nu dispunem de o geloză cu punct de suprafuziune suficient de jos, se face o însămînțare în suprafață ca pentru antibiograma clasică.

După turnare, cutiile sunt lăsate deschise (sau cu capacul între-deschis) pînă ce geloza se întăreste bine. Toate aceste operații se execută în condiții mult mai bune, dacă se lucrează într-o nișă așezată riguros orizontal și prevăzută cu raze ultraviolete, care vor funcționa pînă în momentul turnării gelozei.

După ce geloza s-a întărit bine, cutiile sunt acoperite și plasate la $+4-6^{\circ}$, pînă în momentul utilizării, cînd se vor plasa pe suprafața gelozei, în anumite condiții, soluțiile ce conțin antibiotice.

Amplasarea soluțiilor de antibiotice pe suprafața gelozei se face conform unui şablon plasat sub cutie, fiecare dintre puncte fiind așezat la distanțe egale între ele și destul de îndepărtate de la marginea cutiei și una de alta, incît zonele de inhibiție să se poată distinge bine și separat pe totă întinderea lor. Fiecare determinare, atît pentru scara de antibiotice, cît și pentru produse va fi repetată de 3-5 ori. Ele vor fi distribuite întimplător („randomizate“) atît la periferia, cît și în centrul plăcii, sau mai simplu plasate la rînd, cu condiția ca numărul probelor de un fel să nu fie egal cu acel al locurilor de pe rînd (fig. 22).

Plasarea soluțiilor care conțin antibiotice se face folosind tehnica găurilor, a discurilor sau a cilindrilor.

Dacă se folosește *tehnica găurilor* în geloză, geloza trebuie să aibă o grosime de 2-2,5 mm. Pentru executarea găurilor, se utilizează un perforator (o preducea) din oțel inoxidabil de 4,5-5,5 mm \varnothing , montată pe un dispozitiv care să poată asigura o ușoară aspirație (se aspiră cu gura, prin intermediul unui tub de cauciuc, sau cu o pară de cauciuc etc.) (fig. 23). Piesa se sterilizează prin fierbere, se ține în alcool — acetonă și se usucă înainte de utilizare. Perforatorul este infipt în geloză, deplasat ușor lateral o fracțiune de milimetru, pentru a detașa rondela tăiată de fund; se aspiră apoi rondela de geloză, care va fi descărcată și îndepărtată. Operația se repetă de cîte ori este nevoie.

Găurile astfel formate se vor umple pe rînd cu soluțiile care conțin antibiotice (scara etalon și produsul de cercetat). Umplerea se face

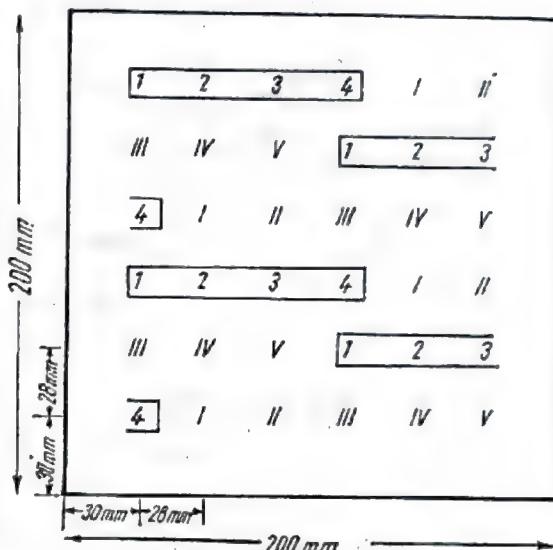


Fig. 22. — Şablon de plasat sub cutia pătrată pentru așezarea scării de antibiotice și a produselor de examinat. 1-4 (încadrat) — scara de antibiotice; I-V — probe de cercetat.

cu ajutorul unei pipete efilate, îndoită și montată pe o seringă de 1 ml (fig. 23). Volumul cuprins într-o gaură este de cca $0,04-0,06 \text{ mm}^3$.

După umplere, cutiile sunt acoperite și sunt plasate cu față în sus la termostat, cu sau fără predifuziune (vezi mai jos).

Scara etalon de antibiotice cuprinde 4—6 diluții, care corespund nivelurilor posibile că ar exista în produsul de cercetat. Diluțiile se fac în bulion tamponat, la un pH 7,4.

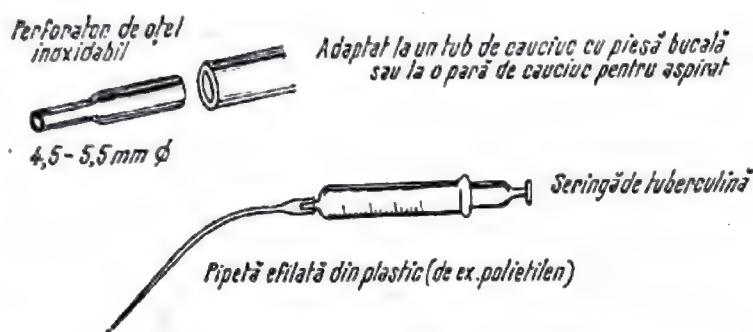


Fig. 23. — Materiale necesare pentru găurit geloza și pentru plasarea soluțiilor de antibiotic și a probelor de cercetat pe placă insămințată.

Produsul de cercetat. Dacă determinarea se face în ser de bolnav sau în lichidul cefalorahidian, se pot folosi produsele ca atare; dacă se face în urină, aceasta va fi adusă la un pH de 7—7,4 și diluată 1/10—1/100 în bulion, pentru a nu se produce zone de inhibare prea mari; dacă cercetarea se face în țesuturi, se decupează un mic fragment de dimensiune potrivită, se absoarbe singele cu o hîrtie de filtru și se plasează fragmentul în gaura respectivă.

Dacă se folosește *tehnica discurilor* de hîrtie de filtru, grosimea gelozei poate fi redusă la 1—1,5 mm. Discurile vor avea un diametru de 10—12 mm și vor fi utilizate nesterile sau sterilizate la autoclav (nu la căldură uscată, deoarece își pierd puterea de absorbtie). Discurile de hîrtie de filtru vor fi ținute pe rînd cu o pensetă și îmbibate cu o cantitate fixă (măsurată cu o pipetă sau cu o ansă calibrată) atât din scara etalon, cât și din soluția de cercetat, apoi vor fi aplicate cu față opusă pe geloza insămințată. Discurile mai pot fi îmbibate și prin înmuiere în soluția de cercetat, în care caz trebuie neapărat îndepărtat excesul de lichid prin atingerea rondelei pe o bucată curată de hîrtie de filtru și apoi aplicată în locurile respective pe suprafața gelozei din cutie.

Dacă se folosește *tehnica cilindrilor*, se poate de asemenea reduce grosimea gelozei la 1—0,5 mm. Se pot utiliza cilindri de metal inoxidabil, cilindri de sticlă sau de porțelan (de ex., piese de porțelan pentru izolarea termică a firelor electrice, zise „vertebre de pește“) de

4—5 mm \varnothing sau, mai simplu, cilindri mici de 4—6 mm înălțime și de 2,5—3 mm \varnothing , tăiați din tuburi de plastic („pai” de sorbit limonadă). Acești cilindri din tuburi de plastic se umplu prin capilaritate pe trei sferturi din înălțime, atât cu scara de antibiotic, cât și cu produsul de cercetat, apoi sunt așezați (eventual puțin implantăți) vertical pe geloză însămînată. Cutiile cu discuri sau cu cilindri de tub de plastic plasați în gelcză vor fi acoperite și plasate cu față în sus sau în jos la termostat, cu sau fără predifuziune (vezi mai jos).

Fiecare din aceste trei tehnici are avantaje și dezavantaje, dar noi recomandăm pentru uzul curent ultima, care este cea mai comodă, mai rapidă și aproape tot atât de precisă ca și celelalte. Fiecare metodă are sensibilitatea ei limită.

Astfel, dacă se folosește o predifuziune (vezi mai jos), cu metoda găurilor și a cilindrilor se vor putea decela concentrații pînă la de 2—4 ori CMI a germenului cercetat, iar cu metoda discurilor pînă la de 6—8 ori CMI a germenului. Fără predifuziune, sensibilitatea scade de 2—4 ori.

Predifuziune. Plăcile încărcate cu soluțiile de antibiotic pot fi lăsate 3—4 ore la 4—16°, pentru a permite o predifuziune a antibioticelor, ceea ce crește sensibilitatea metodei și mărește, simțitor diametrul zonelor de inhibiție.

De multe ori, se poate renunța la predifuziune și atunci se plasează cutiile direct la termostat.

Incubația la 37° durează 18—24 de ore, după care se citesc rezultatele și eventual se fac transplante, prin decalc, pe geloză fără antibiotic, pentru a studia efectul bactericid (vezi antibiograma clasică).

După utilizare, cutiile se plasează 24 de ore într-o baie cu un dezinfecțant puternic sau sunt sterilizate prin fierbere, avînd mare grijă ca încălzirea și răcirea să se facă treptat, pentru ca sticla să nu crape.

Construirea curbei de concordanță. Pentru aflarea concentrațiilor de antibiotic din probele examinate, se recurge în primul rînd la întocmirea unei diagrame. Diametrul mediu al zonei de inhibiție pentru fiecare concentrație de antibiotic din scara de antibiotic este exprimat printr-un punct pe o diagrame cu scară semilogaritmică, în care scara eritmetică servește la raportarea diametrelor zonelor de inhibiție, iar scara logaritmică la raportarea concentrațiilor respective de antibiotic (fig. 24).

Prin unirea acestor puncte se obține o curbă de concordanță, cu ajutorul căreia se poate deduce, din citirea diametrului mediu al zonei de inhibiție obținut la produsul cercetat (de ex., ser de bolnav tratat cu antibiotice), care este concentrația de antibiotic activ căreia îi corespunde.

Pentru aprecierea efectului antimicrobian al singelui unui bolnav în cursul unui tratament cu antibiotice, Yourassowsky utilizează o metodă mai fidelă, dar mai complicată și anume :

— În singele recoltat pe polianetolsulfonat de sodiu (Lycoid) (diluție finală 1/10 000), se insămîntează germenul în cauză, cca 10^5 pe ml, după care se plasează în termostat la 37° .

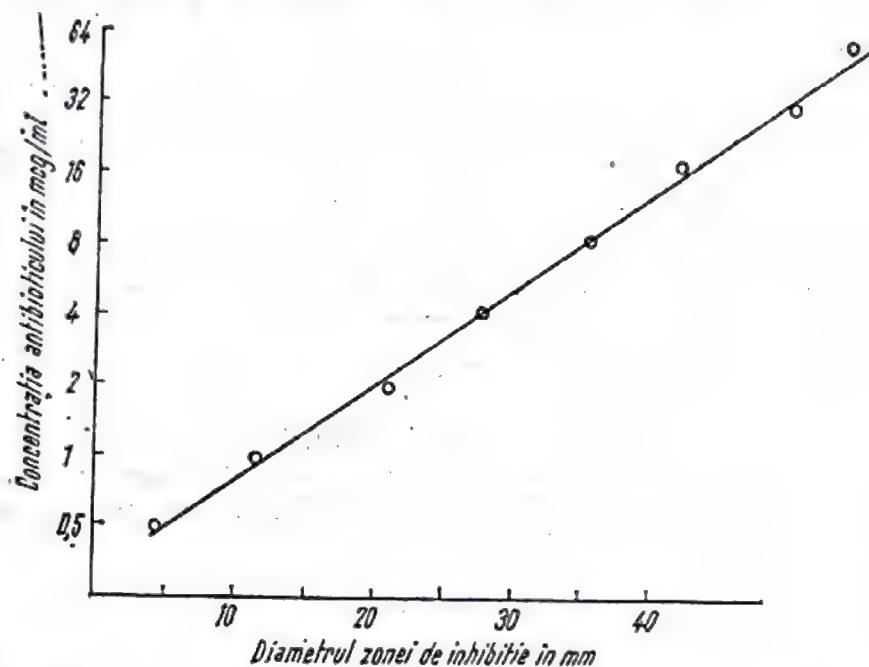


Fig. 24. — Curba de concordanță între concentrația de antibiotic și diametrul zonelor de inhibiție.

— Prin prelevări, la intervale regulate, se urmărește evoluția numărului de germenii cultivăți. În felul acesta, se poate aprecia nu numai efectul bacteriostatic, dar și cel bactericid, cu o anumită doză de antibiotic.

Tehnica fiind pretențioasă și migăloasă ea nu poate fi aplicată în practica laboratoarelor de spital, unde deseori nu se poate recurge decit la o tehnică minimală (vezi mai jos).

4.2.3.4. Attitudinea practică minimală

În practica spitalicească zilnică, pentru satisfacerea cerințelor obișnuite, se pot face simplificări substantiale ale ambelor metode de determinare a nivelurilor utile. Orice laborator de clinică poate și trebuie să aplique la nevoie aceste tehnici simplificate, și anume : pentru metoda diluțiilor, dacă se folosește germenul bolnavului, este suficient, de obicei,

să se facă doar o singură serie de 4—8 diluții din produsul de cercetat, pentru a afla dacă NEI se situează între 2 și 16—250, ceea ce este practic suficient (fig. 25). Pentru metoda difuzimetrică se folosește o singură cutie Petri sau o cutie din material plastic. Se va folosi germenul bolnavului și cilindri din tub de plastic („pai” de sorbit limonadă), umpluți

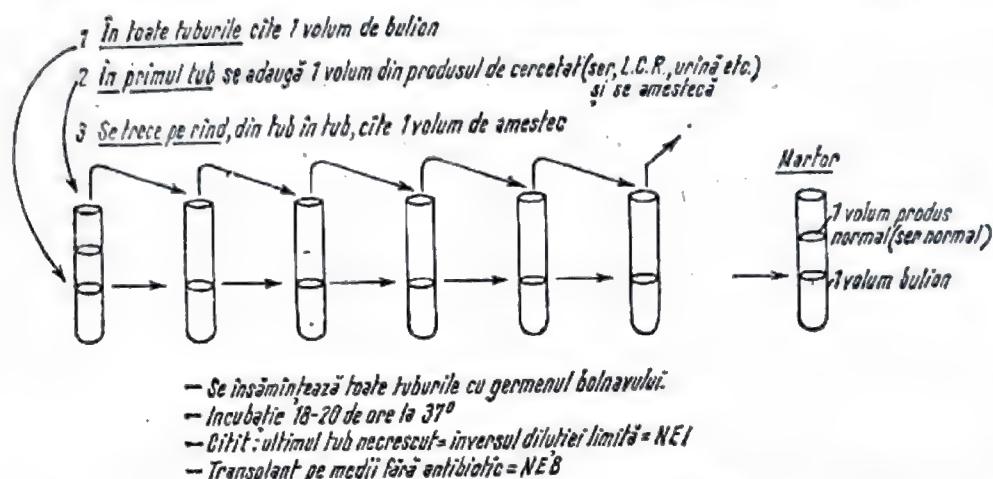


Fig. 25. — Schema de execuție minimală pentru determinarea nivelurilor de antibiotic prin metoda diluțiilor.

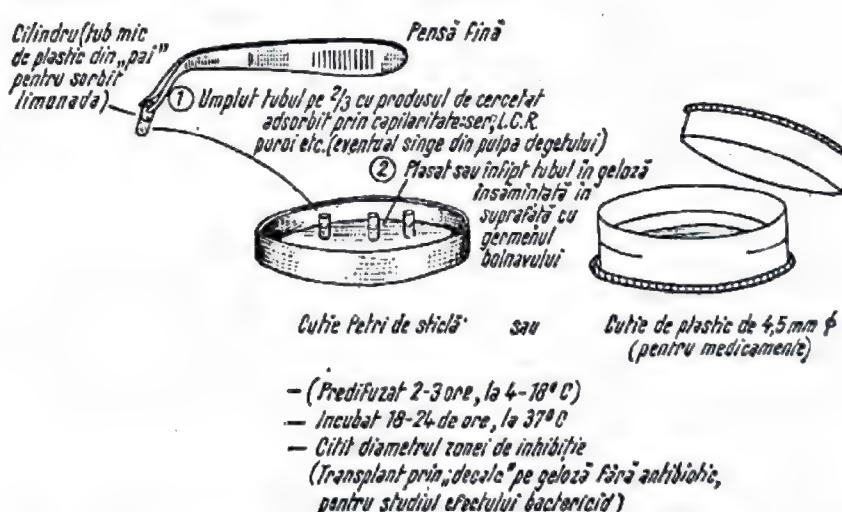


Fig. 26. — Schema de execuție minimală pentru determinarea nivelului de antibiotic (antimicrobian) prin metoda difuzimetrică.

cu ser de la bolnav sau eventual cu o picătură de sînge din pulpa degetului de la bolnav*, și eventual încă un alt produs (puroi, L.C.R. etc.) (fig. 26).

* Rezultate net inferioare față de acele obținute cu ser sanguin.

Se va determina, pe cit posibil, nu numai nivelul antimicrobian din sînge, dar și din fecarele infecțioase (sînge și colecții metastatice în septicemii ; sînge și spută în pneumopatii ; sînge și urină în infecții urinare ; sînge și L.C.R. în meningite etc.). Apariția unei zone de inhibiție indică un nivel de eficiență inhibitorie (NEI) de peste 2—4, adică un nivel activ.

Cu cît diametrul zonei de inhibiție este mai mare, cu atit nivelul de eficiență este mai ridicat. Teoretic, între anumite limite, raza zonei de inhibiție crește cu pătratul concentrației de antibiotice (de ex., dacă zona de inhibiție are o rază de 4 mm, la o concentrație de 8 mcg/ml de antibiotic, unei raze de inhibiție de 8 mm îi va corespunde aproximativ o concentrație de antibiotice de cca 64 mcg/ml). Dacă în locul germe-nului de la bolnav se utilizează un germen de referință cu sensibilitatea cunoscută, se obține o indicație privind nivelul de antibiotic din produsul cercetat. Aproximativ se poate aprecia că zone de inhibiție, cu raze de 6—8 mm le corespund NEI de ordinul zecilor ; raze de 12—15 mm corespund cu NEI de ordinul sutelor și raze de peste 20—25 mm corespund cu NEI de peste o mie.

Urmărind dimensiunile zonei de inhibiție în cursul tratamentului (mai ales dacă se schimbă antibioticele) ne putem da seama de varia-țiile eficienței tratamentului antimicrobian, iar dacă zona de inhibiție este foarte mare ne poate indica pericolul unei supradozări (niveluri, care pot fi socotite periculoase, sint următoarile : pentru penicilină peste 1 000 u./ml în sînge și peste 10 u./ml în L.C.R. ; pentru streptomycină peste 50—60 mcg/ml, în sînge ; pentru kanamicină peste 35—50 mcg/ml, în sînge ; pentru gentamicină peste 8—10 mcg/ml în sînge ; pentru polimixină peste 10 mcg/ml în sînge ; vezi anexa 3).



Folosind cu discernămînt cunoștințele sale generale de patologie și terapie, folosind experiența altora și pe a sa proprie, și interpretînd cu simț critic rezultatele de laborator (inclusiv antibiograma și determinarea nivelurilor antimicrobiene și de antibiotice din organism), medicul practician va putea să prescrie și să conducă, în condiții bune, un tratament antiinfecțios.

Nu trebuie uitat, însă, că nici celui mai ideal antibiotic nu i se poate cere mai mult decît să opreasă dezvoltarea germenilor patogeni din organism, ceea ce nu înseamnă nici vindecarea bolii și nici dispariția tuturor fenomenelor toxice, și nici vindecarea tuturor leziunilor sau o tulburărilor care s-au produs în organismul bolnav.

Rolul care trebuie să-l joace o eventuală antibioticoterapie în tratamentul complex al bolnavului, conduită complexă a tratamentului și, în ultimă instanță, rezultatul final care se poate obține, sint cu totul alte probleme care sint de competență clinicianului.

Bibliografie selectivă*

(Tehnici speciale de laborator necesare antibioticoterapiei)

1. Balș M., Elian M., Horodniceanu Thea — Sensibilitatea și rezistența la antibiotice, *Viața med.*, 1959, 10, p. 1443—48.
2. Bauer A. W., Perry D. M., Kirby W. M. M. — Single disc antibiotic sensitivity testing of Staphylococci, *Arch. Int. Med.*, 1959, 104, 208.
3. Bauer A. W., Kirby W. M. M., Sperris J. C., Turck M. — Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, *Am. J. Clin. Path.*, 1961, 45, 493.
4. Bennett J. V., Brodie J. L., Benner E. J. și Kirby W. M. M. — Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, *Appl. Microbiol.*, 1966, 14, 170—177.
5. Bryson V., Szybalski W. — A gradient plate method for antibiotic susceptibility test, *Science*, 1952, 116, 45.
6. Canetti G. și colab. — Mycobacteria : laboratory methods of testing drug sensitivity and resistance, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1963, 29, 565.
7. Canetti G., Rist N., Grosset J. — Mesure de la sensibilité du bacille Tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions, *Rev. de la Tuberculose et de Pneumologie*, 1963, 27, 217.
8. Căruntu Fl. — Metode practice de dozare a antibioticelor și chimioterapicelor în singe și diverse produse patologice, *Viața med.*, 1969, 16, nr. 3, p. 183.
9. Chabbert Y. A. — L'antibiogramme. Sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques, Ed. Tourelle, Saint-Mande, France, 1963.
10. Chabbert Y. A. — Les concentrations actives d'antibiotiques au site de l'infection. VI-ème Congrès intern. de Pathol. Clinique, Roma, 1966.
11. Chabbert Y., Boulinger H. — Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique, *F. Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques*, 1957, II, nr. 6, p. 636.
12. Ciucă M., Nestorescu N., Popovici Marcela, Alexenco Ecaterina — Cercetări privitoare la standardizarea antibiogramelor, *Farmacia*, 1964, XII, nr. 12, 719.
13. De Beer E. J. și Sherwood N. B. — The paper-disc agar-plate method for the assay of antibiotic substances, *J. Bacteriol.*, 1945, 50, 459—467.
14. Ericsson H. — Rational use of antibiotics in hospitals, *Scandinav J. Clin. Lab. Invest.*, 1960, 12 (Supp. 50), 1.
15. Ericsson H. — Assay of antibiotics small amounts of fluid, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1960, 12, 423—432.
16. Ericsson H., Anderson T. G. — Present status of international standardization of techniques for antibiotic susceptibility tests. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy 248, Stuttgart, 1964.
17. Ericsson H. — The disc method in quantitative determination of sensitivity to antibiotics, *Postgraduate Medical Journal*, vol. 43 (supliment), 46—49.
18. Garrod și O'Grody — Antibiotic and Chemotherapy, ed. a III-a, Ed. Levinstone Ltd., Edinburgh și Londra, 1971.
19. Institut Pasteur — Determination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques, 1969.
20. Ionescu-Stoian P. și colab. — Procedeu de preparare a comprimatelor medicamentoase, *Farmacia*, 1964, XII, nr. 12, 711.

* Vezi și nota de subsol de la pag. 28.

21. Ionescu-Stoian P., Viorica Florea, Ivanovici C., Florica Midan — Aplicarea metodei cu microcomprimate pentru antibiograme în laboratoarele de microbiologie clinică, *Produse Farmaceutice*, 1969, 44.
22. Kanazawa Y. — Mic (minimum inhibitory concentration) single disc sensitivity test for clinical use, *Antibiotica Congresus*, Praga A 1—10, 1964.
23. Lorian V. — Antibiotics and chemotherapeutic agents in clinical and laboratory Practice, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1966.
24. Mateescu Maria și colab. — Probleme metodologice privind determinarea chimiosensibilității bacteriene prin testul difuzimetric cu tablete, *Cercetări asupra microcomprimatelor pentru antibiograme în Republica Socialistă România*, Editura Ministerului Chimiei, 1970.
25. Rammelkamp C. H. — A method for determining the concentration of penicillin in body fluids and exudates, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1962, 51, 95—97.
26. Sherris C. John, Abdel L. Rashad și Gloria A. Lighthart — Laboratory determination of antibiotic susceptibility to Ampicillin and Cephalothin, *Annals of the New York Academy of Science*, 1967, 145, Art. 2, 248—267.
27. Simpson J. S. — Microbiological assay using large plate methods, 87—124. In Frederick Kavanagh (ed) *Analytical microbiology*. Academic Press. Inc. New York, 1963.
28. Steers E., Foltz E. L., Graves B. S. — An inocula Replicating Apparatus for Routine testing of Bacterial Susceptibility to Antibiotics, *Antib. and Chemot.*, 1959, 9, 307.
29. Walter Heilmeyer — *Antibiotika-Fibel*, ed. a III-a, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1969.
30. Waterworth P. M. — (Sensibilitatea bacteriilor la antibiotice), *J. med. Lab. Technol.*, 1966, 23, 96.
31. Waterworth P. M. — Interpretation of disc sensitivity test on organismes of intermediate sensitivity, *J. med. Lab. Technol.*, 1969, 26, 106.
32. Waterworth P. M. — Sources of error in diffusion sensitivity tests, *The Control of Chemotherapy*, Ed. Livingstone Ltd., Edinburgh Londra, 1970.
33. Watt P. J. — *The control of Chemotherapy*, Ed. Livingstone Ltd., Edinburgh Londra, 1970.
34. Welsh M. — *Principles and practice of Antibiotic Therapy*. Interscience — publisher, Inc. Londra, 1954.
35. Yourassowsky E. — Rate of Growth of *Staphylococcus Aureus* in human plasma with addition of G. Penicillin, Methicillin and Oxacilin, *Antibiotica Congresus* Praga — A. 1 — 14 b, 1964.
36. Yourassowsky E., Monsieur R. — Cinétique de l'action de la Gentamycine sur p. Aeruginosa en bouillon de culture ordinaire et en sérum, *Therapeutische Umschau Revue* (ianuar 1969, Supplementum 1, pag. 22).
37. * * * (Raport) — A Survey of Antibiotic sensitivity tests, *J. Med. Lab. Technol.*, 1966, 17, 133.
38. * * * — Second report of the Expert Committee on Antibiotics — Standardization of Methods for conducting. *Microb. Sensitivity Test*. W.H.O. Technical Raport Series, 1961, nr. 210, 1—24.

Anexe

Anexa I

Fiecare din paginile duble următoare ale anexei I conține :

Pe partea stângă (paginile pereche) :

- *Curbele de concordanță* între diametrele zonelor de inhibiție (citește pe antibiograme) și concentrațiile minime inhibitorii (CMI), care corespund pentru fiecare antibiotic în parte.

Pe partea dreaptă (paginile nepereche) :

- *Compoziția truselor de discuri* (microcomprimate) cu antibiotice (între paranteze simbolul antibioticului respectiv) și cantitatea de antibiotic în mcg/microcomprimat.
- Pentru fiecare antibiotic din trusă se redau următoarele date : *dозеle uzuale, intervalele obișnuite, nivelul sanguin* (M_x și M_n) (între paranteze sunt nivelurile excepționale), *timpul de înjumătățire* (T_{50}), *nivelul urinar mediu, relațiile dintre pH și activitatea antibioticului* (pH optim și de câte ori scade activitatea antibioticului cu modificarea pH-ului), *diametrele critice*, adică diametrul zonelor de inhibiție obținute cu germenii, care au un CMI egal cu nivelul sanguin maxim și cu germenii, care au un CMI egal cu nivelul sanguin minim. Pentru antibioticele utilizate în infecțiile urinare, trebuie să se țină seama de diametrele critice corespunzătoare nivelului urinar.

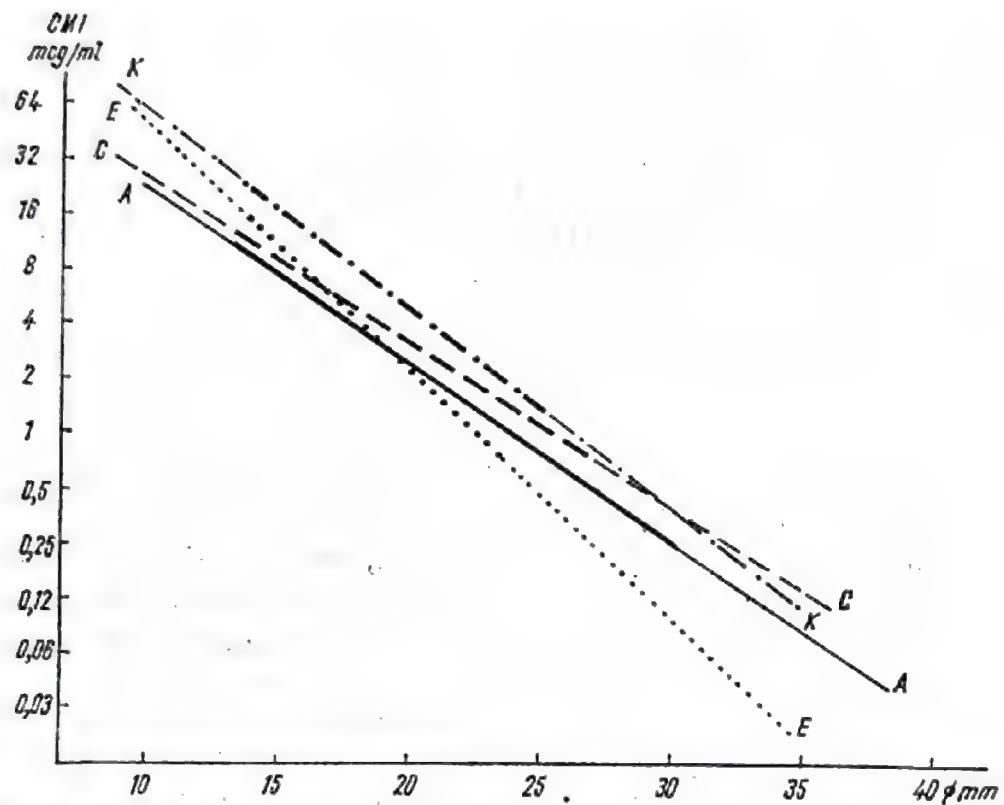


Fig. 27. — Curbe de concordanță între diametrul zonelor de inhibiție (mm) și CMI (mcg/ml). Segmentele îngroșate corespund zonelor critice.
 A = ampicilină; C = cloramfenicol; E = eritromicină; K = kanamicină.

ANEXA I₁

Trusa de uz curent* (partea 1)

Antibiotic	Nivel sanguin mcg/ml		Diametru in zona critica	
	Mx	Mn	Germent cu CMI = Nivel sanguin Mx	Germent cu CMI = Nivel sanguin Mn
Ampicilină				
8 g (1 g la 3 ore) oral	8	2	12	19
3 g (0,5 g la 4 ore) oral	4	2	15	19
1,5 g (0,25 g la 4 ore) oral (50–100–400 mg/kilocorp)	2	0,2	19	30
T ₅₀ ≈ 1 1/2 oră				
Nivel urinar: 6 000–200				
pH optim 5; scade de 10 ori la pH 9				
Cloramfenicol				
6 g (1 g la 4 ore) oral	25 (40 l)	15	10 (8)	11
4 g (1 g la 6 ore) oral	25 (40 l)	4	10 (8)	19
2 g (0,5 g la 6 ore) oral (15–50–70 mg/kilocorp)	10	1	14	24
T ₅₀ ≈ 4 ore				
Nivel urinar: 400–30				
pH optim între 5 și 9				
Eritromicină				
4 g (0,5 g la 6 ore) oral	4	1	17	21
1 g intravenos	15 l		12	
2 g (0,25 g la 6 ore) oral (20–80 mg/kilocorp. 3–6 g 24 ore l)	2	0,5	19	24
T ₅₀ ≈ 6–8 ore				
Nivel urinar: 60–5				
pH optim 8; scade de 4 ori la pH 5				
Kanamicină				
1 g (0,25 g la 6 ore) I.M.	12 (20 l)	2	16 (14)	24
1 g (0,50 g la 12 ore) I.M.	20 (30 l)	1	14 (12)	26
1 g (1 g la 24 ore) I.M. (10–15 mg/kilocorp I.M.)	30 (60 l)	0	12 (9)	
Pe cale orală nu se absoarbe				
T ₅₀ ≈ 4 ore				
Nivel urinar: 600–100				
pH optim 8; scade de 2 ori la pH 5				

*Cantitatea de antibiotic pe microcomprimat (între paranteze, simbolul antibioticului imprimat pe microcomprimat): **ampicilină (A) 10 mcg; cloramfenicol (C) 50 mcg; eritromicină (E) 15 mcg; kanamicină (K) 30 mcg.**

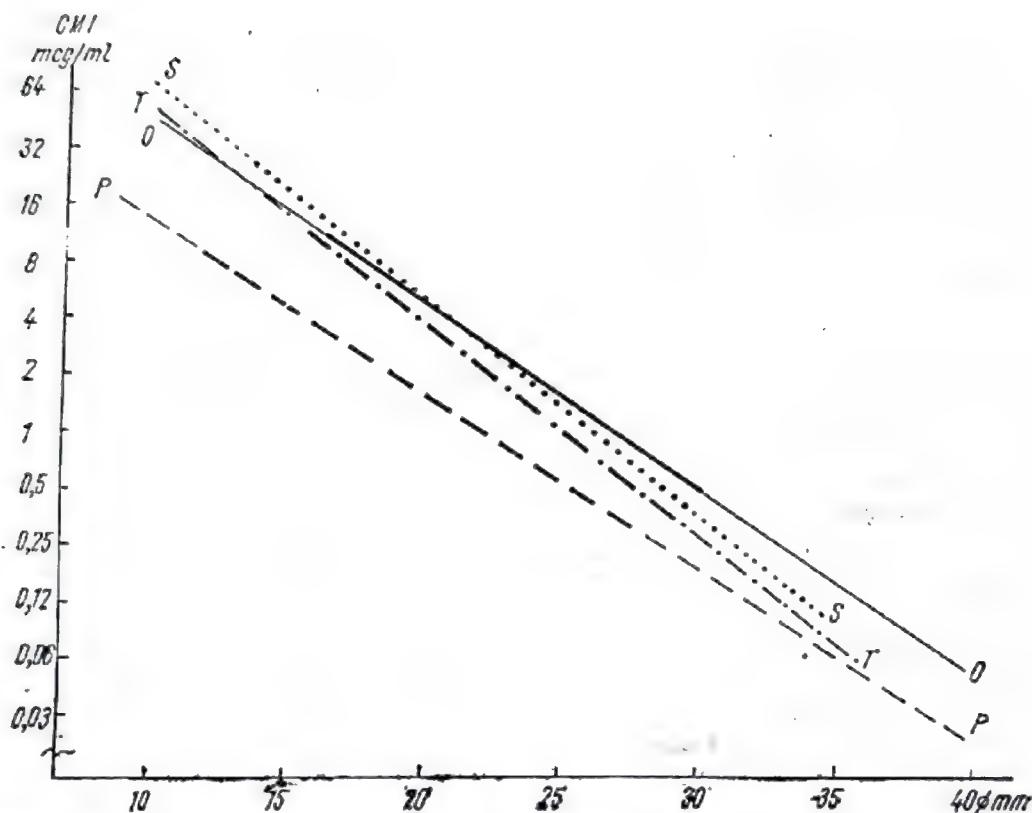


Fig. 28. — Curbe de concordanță între diametrul zonelor de inhibiție (mm) și CMI (mcg/ml). Segmentele îngroșate corespund zonelor critice.
 O = oxacillină; P = penicilină; S = streptomycină; T = tetraciclină.

ANEXA I₃

Trusa de uz curent* (partea a II-a)

	Nivel sanguin mcg/ml		Diametre in zona critica	
	Mx	Mn	Germenii cu CMI = Nivel sanguin Mx	Germenii cu CMI = Nivel sanguin Mn
Oxacilină 6 g (1 g la 4 ore) I.M. (sau oral 8 g) 4 g (0,5 g la 3 ore) I.M. (sau oral 6 g) 2 g (0,25 g la 3 ore) I.M. (sau oral 3 g) (200–400 mg/kilocorp) $T_{50} \approx 1/2$ oră Nivel urinar: 3 000–300 pH optim 5; scade de 2–4 ori la pH 8	10 (20 I.V.) 6 3	0,5 1 0,3	16 (13) 19 22	31 27 32
Penicilină G 100 Mega = 60 g I.M. și I.V. 1 l 10 Mega = (1,25 la 3 ore) I.M. 3,2 Mega (0,4 la 3 ore) I.M. 2,4 Mega (0,8 la 8 ore) I.M. 1,2 Mega (0,4 la 3 ore) I.M. $T_{50} \approx 1/2$ –3/4 oră Nivel urinar: 50 000–400 pH optim 5; scade de 4 ori la pH 8	200 (2 000 ! l) 30 10 20 10	20(100 !) 0,05 0,02	6** 6** 11 9 11	8 17 22 36 40
Streptomycină 2 g (0,5 la 6 ore) I.M. 1 g la 24 ore I.M. 1 g (0,25 g la 6 ore) I.M. $T_{50} \approx 3$ ore Nivel urinar: 200–100 pH optim 8; scade de 10–16 ori la pH 5	20 (30 l) 40 (70) 12	2 0,5 1	15 (12) 11 (9) 16	24 30 27
Tetracielină 4 g tetracielină = 0,6 g de metilclor-tetracielină = 0,6 g metacolină = 0,2 g doxicolină 4 g (1 g la 6 ore) oral 2 g (0,5 la 6 ore) oral 2 g (0,5 la 6 ore) I.V. 0,75 g (0,5 la 8 ore) I.V. 50 mg/kilocorp oral 10 mg/kilocorp I.V. $T_{50} \approx 6$ ore (13, 24, 36 ore) *** Nivel urinar: 300–100 pH optim 8; scade de 4–6 ori la pH 5	4 2 20 (40 l) 13 (20 l)	1 0,5 3 1	20 22 15 (12) 16 (15)	25 27 21 25

*Cantitatea de antibiotic pe microcomprimat (între paranteze, simbolul antibioticului, imprimat pe microcomprimat): **oxacilină** (O) 5 mcg; **penicilină G** (P) 6 mcg = 10 u.; **streptomycină** (S) 50 mcg; **tetracielină** (T) 50 mcg.

**Nu se pot determina cu microcomprimatele indicate mai sus.

***Între paranteze T_{50} pentru demetilclorotetraciolină, metacolină și doxicolină.

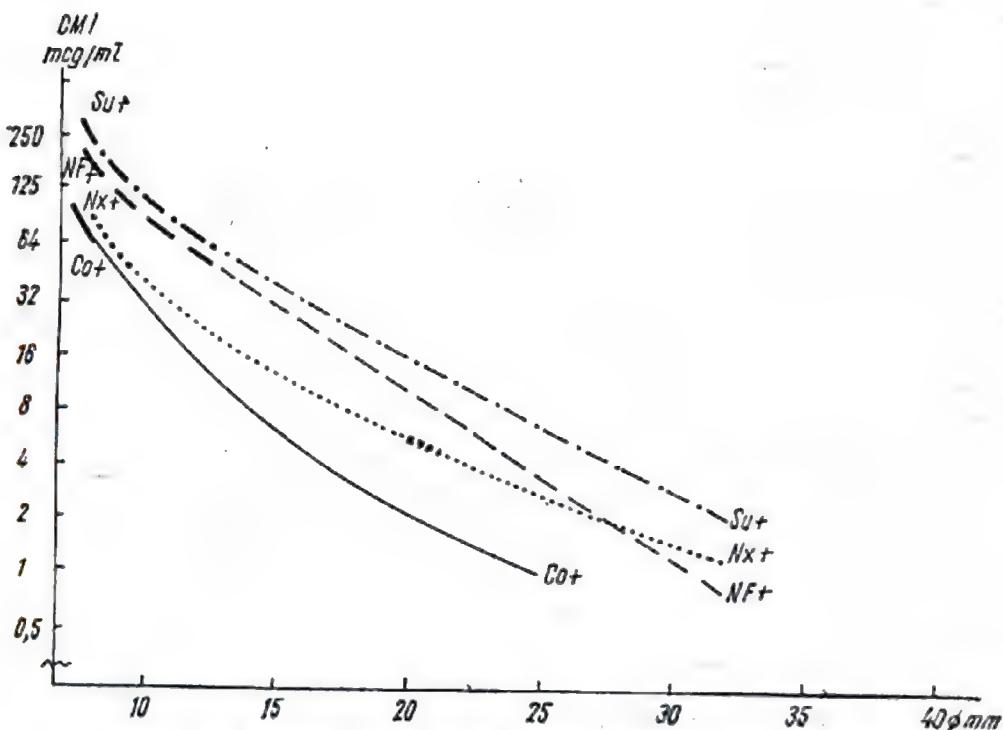
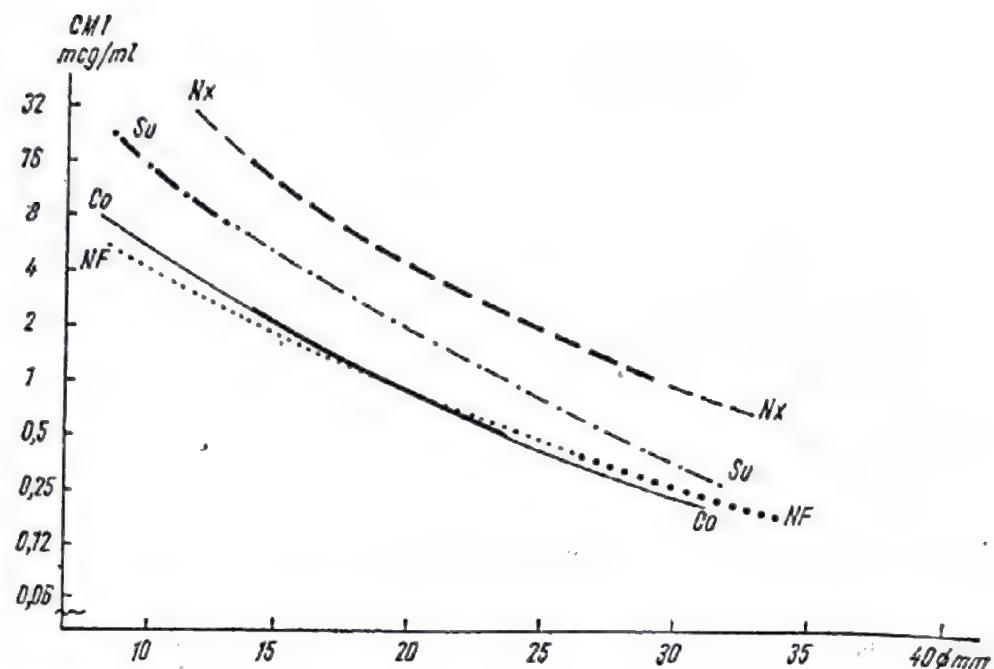


Fig. 29. — Curbe de concordanță între diametrul zonelor de inhibiție (mm) și CMI (mcg/ml). Segmentele îngroșate corespund zonelor critice (pentru singe și parenchim renal la comprimatele cu încărcare normală; pentru concentrații urinare la comprimatele cu încărcare mare).

Co = colistină; NF = nitrofurantoină; Nx = acid nalidixic; Su = sulfizoxazol; Simbolurile notate cu + corespund comprimatelor cu încărcare mare.

ANEXA I.

Trusa suplimentară pentru infecțiile urinare*

Antibiotic	Nivel sanguin mcg/ml		Diametre în zona critică	
	Mx	Mn	Germenii cu CMI = Nivel sanguin Mx	Germenii cu CMI = Nivel sanguin Mn
Colistină 1 milion u. ≈ 80 mg colistină-metansulfonat ≈ 33 mg bază 1 mg colistină bază ≈ 30 000 u. 3 (4 l) milioane [1 milion la 8 (6 l) ore] I.M. (2–5 l mg bază: 60 000–130 000 u./kilocorp) T_{50} 2≈3 ore Nivel urinar: 400–100 pH optim 5; scade de 1–2 ori la pH 8	2 (4 l)	0,1 (1)	15 (13)	26 (18)
Nitrofurantoină 300 mg (700 mg l) (100 mg la 8 ore) oral (5 mg/kilocorp) T_{50} ≈ 2–4 ore Nivel urinar: 500–50 pH optim 5; scade de 20–50 ori la pH 8	1 (5 l)	0	20 (11)	0
Acid nalidixic 4 g (8 l) (2 g la 6 ore) oral 4 g (1 g la 6 ore) oral 2 g (0,5 g la 6 ore) oral (50 mg/kilocorp) T_{50} ≈ 2–4 ore Nivel urinar: 1 000–100 pH optim 5; scade de 2–3 ori la pH 8	15 (60 l)	1	14 (8)	26 (36 cu Nx+)
Sulfizoxazol 4 (6 g l) (1 g la 6 ore) oral (50–150 mg/kilocorp) T_{50} ≈ 6 ore Nivel urinar: 1000–100 pH optim între 6–8	160	50	6 (7 cu Su+)	12 (cu Su+)

*Cantitatea de antibiotic pe microcomprimat (între paranteze, simbolul antibioticului, imprimat pe microcomprimat): **colistină** (CO și CO+) 30 mcg și 300 mcg; **nitrofurantoină** (NF și NF+) 10 mcg și 200 mcg; **acid nalidixic** (Nx și Nx+) 40 mcg și 300 mcg; **sulfizoxazol** (Su și Su+) 30 mcg și 1 000 mcg.

N.B. Curvele de concordanță cu microcomprimatele cu conținut mare, se întind pe o zonă largă; ele se depărtează de o linie dreaptă și de aceea rezultatele, la concentrații mari, sunt supuse erorilor, mai ales în cazul colistinelui, care difuzează greu. Pentru obținerea unui efect terapeutic trebuie să se ia seama de pH-ul urinar și de masivitatea infecției.

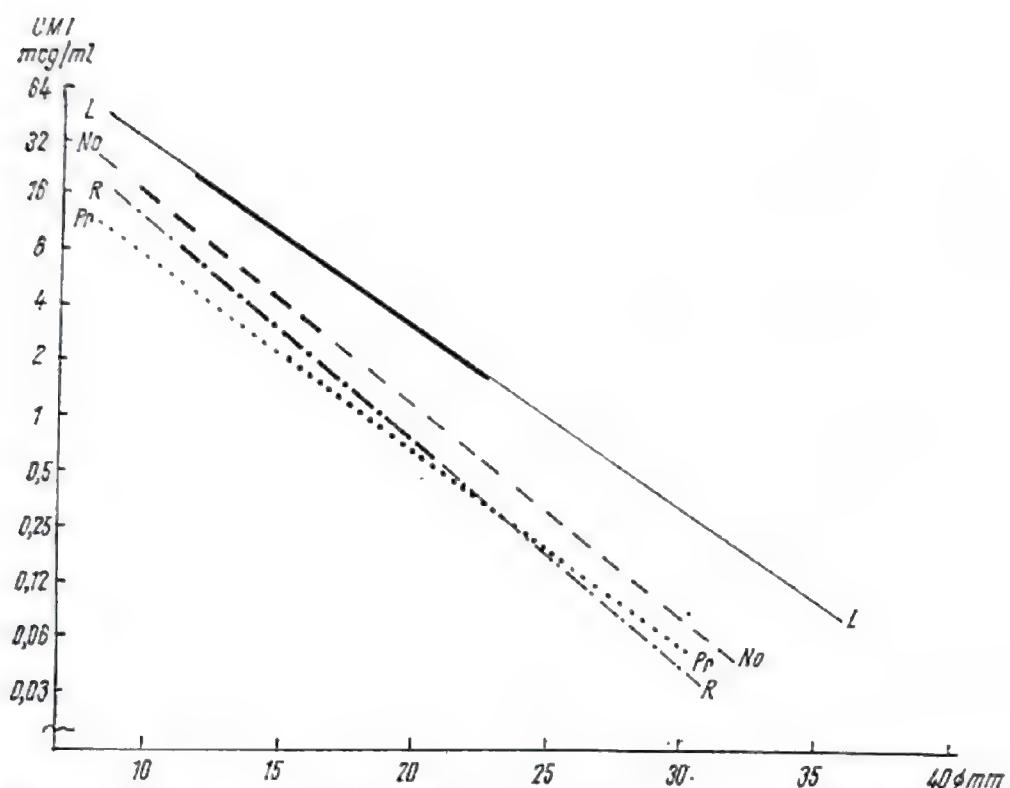


Fig. 30. — Curbe de concordanță între diametrul zonelor de inhibiție (mm) și CMI (mcg/ml). Segmentele îngroșate corespund zonelor critice.
L = lincomicină; **No** = novobiocină; **Pr** = pristinamicină; **R** = rifamicină.

ANEXA I₁

Trusa suplimentară pentru infecțiile stafilococice *

Antibiotic	Nivel sanguin mcg/ml		Diametre in zona critică	
	Mx	Mn	Germen cu CMI = Nivel sanguin Mx	Germen cu CMI = Nivel sanguin Mn
Lincomicină 2–3 g oral; 0,9–1,8 g I.M. 600 mg la 8 ore I.M. 300 mg la 8 ore I.M. 1 000 mg la 8 ore oral (10–20–40 mg/kilocorp) $T_{50} \approx 5$ ore Nivel urinar: 80–10 pH optim 8; scade de 4–20 de ori la pH 5	20 12 11	6 2 2	12 15 15,5	18 23 23
Novobiocină 250 mg la 6 ore oral 500 mg la 6 ore oral 1 000 mg I.M. 1 000 mg I.V. (perfuzie) $T_{50} \approx 3–6$ ore Nivel urinar: 20–5 pH optim 5; scade de 2–5 ori la pH 8	30 40 60 100	4 7 20 40	7 6** 6** 6**	16 13 9 6
Pristinamicină 500 mg la 6 ore oral 1 000 mg la 6 ore oral (50–100 mg/kilocorp) $T_{50} \approx 3–6$ ore Nivel urinar: inactiv	1 2	0,02 0,5	19 16	35 21
Rifamicină 1 200 mg la 24 ore, perfuzie I.V. 900 mg la 24 ore, perfuzie I.V. 250 mg la 8 ore I.M. $T_{50} \approx 4–6$ ore Nivel urinar: 300–10 pH optim între 6 și 8	36 30 2	0,2 0,12 0,06	9 10 17	25 26,5 29
Gentamicină 40 mg la 8 ore I.M. $T_{50} \approx 2\frac{1}{2}$ – 4 ore Nivel urinar: 50–300 pH optim 8; scade de 2–4 ori la un pH acid	3–4	0,2		

* Cantitatea de antibiotic pe microcomprimat (între paranteze, simbolul antibioticului, imprimat pe microcomprimat): lincomicind (L) 12 mcg; novobiocind (No) 10 mcg; pristinamicind (Pr) 15 mcg; rifamicind (R) 2 mcg; gentamicind (G) 10 mcg.

**Nu se pot determina cu microcomprimatele indicate mai sus.

Germenii de referință pentru aprecierea calității microcomprimatelor și a mediilor de cultură.
Inhibiție. (Ø) în mm eu discurile (microcomprimele)

Tulpina**	Antibiotice										
	O	A	C	E	K	O	P*	S	T	G	L
Staphylococcus	Ø	37	23	30	28	34	40	27	34	13	32
(ATCC 65.38 P; CIP 33.156; FDA 209 P)	CMI	0,06	2	0,12	0,75	0,25	0,03	1	0,12		0,3
Streptococcus faecalis	Ø	14	15	19	0	6	12	6	20		10
(ATCC 10.541; CIP 50.55)	CMI	4	4	0,12	64	16	4	32	0,5		8
Klebsiella	Ø	11	26	17	21	15	8	21	25		10
(ATCC 10.031; CIP 53.153)	CMI	16	0,5	4	2	16	20	2	1		32
Salmonella enteritidis	Ø	25	24	8	18	0	12	20	25		0
(CIP 56.09)	CMI	1	2	64	8		10	4	1		
Esch. coli	Ø	19	21	12	21	0	9	20	26	21	0
(ATCC 10.536; CIP 54.127)	CMI	2	4	32	2		16	4	0,75		
Pseudomonas aeruginosa	Ø	0	10	0		0	0	12	10		0
(CIP 58.38)	CMI	> 64	32	> 64		> 64	> 64	64	32	5	64

*La penicillină 0,6 mg = 1 u.

**Toate tulipinile pot fi procurate de la Institutul „Dr. I. Cantacuzino” din București. ATCC = American Type Culture Collection Rockville Maryland USA;

CIP = Collection Institut Pasteur, rue du Docteur Roux, Paris, XV-ème; FDA = Food and Drug Administration Washington USA.

ANEXA II

CMI (meg/ml). Mediu Mueller-Hinton. Inocul ca penfru antibiograme. Diametrul zonelor furnizate de Institutul pentru controlul de stat al medicamentului

blotice***

No	Pr	R	Co	Co+	Nx	Nx+	Nf	Nf+	Su	Su+	B	Fu	Ne	Pz
30	25	25	8	18	8	10	8	10	15	29	7	35	25	8
0,12	0,2	0,2										10	0,1	32
17	16	16	0	0	0	0	0	15	0	0	0	12	0	0
1,5	2	2											3	
19	11	0	14	19	20	22	10	18	0	0	0	15	17	16
1,5	35		3	1,5	5	4	8					20	1	0,5
0	6	0	19	25	16	20	0	20	20	30	0	17	17	20
			1,5	0,2	20	5						10	1	0,25
0	7	0	13	18	20	22	8	17	14	20	0	15	15	15
>32			3	1,5	5	4						20	4	1
0	0	0	17	23	0	8	0	8	0	0	0	0	14	14
64	64	64	1,5	0,8		>32		>32					8	2

***Simbolurile antibioticelor. A = ampicilină; C = cloramfenicol; E = eritromicină; K = kanamicină; O = oxacilină; P = penicilină; S = streptomicină; T = tetraciclină; G = gentamicină; L = lincomicină; No = novobiocină; Pr = pristinamicină; R = rifamicină; Co și Co+ = colistină; Nx și Nx+ = acid nalidixic; Nf și Nf+ = nitrofurantoină; Su și Su+ = sulfazoxazol; B = bacitracină; Fu = furazolidină; Ne = neomicină; Pz = polymixină.

ANEXA III

1. Germenii indicați pentru titrarea antibioticelor

Sarcina lutea (ATCC 9341) 0,25 ml suspensie în 100 ml geloză, pentru peniciline, macrolide, rifampicină.

Bacillus subtilis (*Subtilis Spore Suspension Disco*). 0,25 ml suspensie în 100 ml geloză, pentru peniciline, cefaloridine, oligozaharide, vancomycină.

Bordetella bronchiseptica (ATCC 4617) 0,2 ml suspensie, în 100 ml geloză, pentru colistină, polimixine.

Bacillus cereus (ATCC 11 778) 0,3 ml suspensie în 100 ml geloză, pentru tetracicline.

Klebsiella (ATCC 10 031 ; în lipsă stafilococ CIP 33 156) pentru cloramfenicol.

2. Solvenți pentru soluții-mamă de antibiotic cu concentrații $\geq 1\ 000$ mcg/ml

Apă, pentru peniciline, oligozaharide, vancomycină și colistină-metansulfonat.

Alcool etilic 80%, pentru tetracicline și novobiocină.

Alcool etilic 98%, pentru cloramfenicol, eritromicină, pristinamicină, fucidină.

Alcool metilic, pentru rifampicină.

Acetonă, pentru sulfamide și nitrofurantoină.

Bulion sau apă alcalinizată cu bicarbonat de sodiu, pentru acid nalidixic.

3. Corespondența între diametrul zonei de inhibiție (în mm) și nivelul de antibiotic (mcg/ml; u./ml). Niveluri de alarmă (periculoase) în singe și în L.C.R.

	Streptomicină			Kanamicină			Gentamicină			Penicilină		
Nivel	100	75	50	100	75	50	40	20	10	20	10	5
Diametrul de inhibiție corespunzător	15	12	6	37	35	28	30	27	22	34	32	26
Nivel de alarmă (periculos)	70 în singe			30 în singe			10 în singe			8–10 în L.C.R.		
Diametrul de alarmă corespunzător nivelului de alarmă	7–9			24–26			18–20 (7–10)*			28–30 în L.C.R		

Tehnica: grosimea gelozăi 3 mm; germen de referință stafilococ (CIP 53 156; ATCC 65. 38 P); tehnica cilindrilor din „paț” de plastic de 3 mm Ø; fără predifuziune.

*Cu *Pseudomonas aeruginosa* CIP 58. 38

Index alfabetic

A

- Abcese 69, 75
 - dentare 86
- Accidente alergice după antibiotice 52
- Acedapsone 114
- Acid boric 62, 129
 - cefalosporanic 220
 - fusidic 98, 190, 260, 262
 - — acțiune asupra enterococului 100
 - — — stafilococului 150, 154
 - — spectru 263
 - mandelic 111, 269
 - nalidixic 110, 111, 139, 185, 186, 190, 271, 272, 272, 274, 345
 - — acțiune asupra colibacilului 88
 - — — klebsielelor 114
 - — — piecianicului 130
 - — — proteului 140
 - paraaminobenzoic 43
 - penicilinamic 220
- Acridina 113, 284
- Acrihina, vezi Mepacrina
- Actinobacillus mallei 125
- Actinomicoza 77
- Acțiune bactericidă 16
 - bacteriostatică 16
- Adamantina 104, 105, 283
- Adenosflegmon 80
- Aerobacter, antibiotice active 114
- Agent Eaton, vezi Mycoplasma pneumoniae
 - patogen 16
- Agranulocitoză, angina din 79
- Albamycin, vezi Novobiocina
- Alegerea antibioticului 184
- Alergie la medicamente 52
- Altafur, vezi Furaltadona
- Amantadina, vezi Adamantina
- Amfotericina B 85, 118, 133, 273

Amfotericina B, aplicare în ochi 268

- — intrarahidian 270
- — în meningite 120, 123
- — spectru 282

Amibiaza 78

Amidaze 219, 220, 223

Amigdalite 78

Aminoglicozaide 102, 110, 111, 230, 233, 259

- de aplicare locală 266
- spectru 237

Amopyrochin 116

Ampicilina 80, 83, 85, 86, 97, 102, 116, 122, 124, 127, 144, 147, 154, 181, 185, 186, 187, 190, 220, 223, 225, 227, 341

- acțiune asupra bac. Pfeiffer 106

- — — colibacilului 88
- — — enterococului 100
- — — pneumococului 132
- — — proteului 140
- — — stafilococului 150
- — — streptococilor 156
- — concentrații biliare 87
- — intrarahidian 270
- — în infecții urinare 274
- — în meningite 120, 123
- — în pneumonii 135, 136
- — spectru 229

Anatoxina difterică 80

Ancilina 222

Anexite 77

Angina difterică 79

- fuzospirilară 33, 80
- streptococică 80
- ulceronecrotică 82

Angine 78

- bacteriene 79
- micotice 79

Angiocolecistite 86
Angolamicina 238
Antiamibiene 78
Antibacterial activity 25
Antibiograma 14, 18, 50

- , aprecierea efectului bactericid 306
- , — rezultatelor 308
- , asocieri de antibiotice 307
- , buletinul 314
- , critica metodei difuzimetrice 313
- , curbe de concordanță 310, 315, 322
- , generalități 292
- , globală 41, 45, 50
- , metoda difuzimetrică 46, 294
- , — varianta rapidă 305
- , — diluțiilor 324
- , — gradientelor de antibiotic 313
- , mod de utilizare a antibioticelor 299
- , trusa de uz curent 301, 341, 343
- , — mică 51
- , — pentru infecțiile stafilococice 301, 347
- , — — — urinare 51, 302, 345

Antibiotice 62

- active asupra bacilului Pfeiffer 106
- — — proteului 140
- — — colibacilului 88
- — — enterococului 100
- — — pliocanicului 130
- — — pneumococului 132
- — — stafilococului 150
- — — streptococilor 156
- — față de Klebsiella și Aerobacter 114
- , antagonisme 185
- , antifungice, vezi Antifungice
- , antistafilococice 259
- — de excepție 262, 263
- , antituberculoase 273
- — majore 278
- — de uz restrins 280
- , asociere de 185
- , cale de administrare 192
- , caractere 21
- , clasificare 206
- , condiții de aplicare 63
- , — — suprimare 63
- , contraindicații 64
- , de aplicare intrarahidiană 270
- , — — in ochi 267, 268
- , — — uz local 263, 264, 266
- , doze 188
- , durata tratamentului 196
- , indicații 62

Antibiotice polipeptidice ciclice 230, 266

- , profilaxia cu 64
- , ritm de administrare 191
- , scheme de tratament 188
- , — — — utile în infecții biliare 87
- , — — — — urinare 269, 274
- , — — — utilizate în meningite 120, 123
- , — — — — pneumonii 134

Antibioticoterapie, cauze de insucces 198

- , etape parcuse 179
- , în infecții acute 71
 - — — ale cavităților naturale 68
 - — — — patologice 69
 - — — — ţesuturilor interstitiale 67
 - — — — cronice 71
 - — — — intracelulare 67
 - — — — regionale 68
- , motive de intrerupere 201
- , tehnici de laborator 291
- , termeni utilizati în 15
- , urmărirea bolnavului 196

Antifungice 273, 282
Antigen Australia 42
Antiseptice 61, 70

- — intestinale, vezi Oxichinoleină

Antitoxina difterică 79, 80
Antivirale 283
Antrax 82
Aralen, vezi Clorochina
Arsenoxid 149
Arsuri 82
Arterite 82
Artrite 82
Artroze 82
Asanarea focarului infecțios 14, 17, 57
Atebrin, vezi Mepacrina
Avort 83

B

Bacil Pfeiffer, vazi H. influenzae
Bacitracina 261, 262

- , acțiune în tub digestiv 265
- , aplicare în ochi 268
- , — locală 266
- , — intrarahidian 270
- , spectru 263

Bacteriofagii 61
Bacteriopauză 16
Bacteriostază 16
Bactrim, vezi Septrin
Badional, vezi Sulfatiuree
Bay b 5097, vezi Clortrimazol
Bayrena, vezi Sulfametina
Bedsonia 83, 102, 116, 125

Bedsonia lymphogranulomatisis 115
 - ornithosis 126
 Benemid, vezi Probenecid
 Benzatinpenicilină 81, 142, 145, 149, 222, 224
 Benzodiazepin, derivați 160
 Betalactamaze, vezi Penicilinaze
 Bila 37
 Biopsie 45
 Bismesal 148
 Blenoragia, vezi Gonococcia
 Boala ghearelor de pisică 116
 - Nicolas-Favre 115
 - papagalilor, vezi Psittacoza
 - reumatismală, vezi Reumatism articular acut
 Boli de singe, anține în 79
 Borrelia 14
 Botulism, vezi Intoxicăția botulinică
 Bromacet 112, 153
 Bronhopneumonii 83
 Bronșita cronică 84
 Bronșite 13
 Bruceloza 85
 Buletinul pentru antibiogramă 314
 Butazolidin t., vezi Fenilbutazona

C

Camolar, vezi Cicloguanil
 Candicidina 277, 282
 Candidioza 85
 Capreomicina 280
 Carbarson 78
 Carbenicilina 185, 186, 221, 223, 226, 227
 - acțiune asupra pioceanicului 129, 130
 - - - proteului 139, 140
 - intrarahidian 270
 - în infecții urinare 274
 - - meningite 120, 122, 123
 - spectru 229
 Carbomicină 153, 237, 241
 - spectru 244
 Caria dentară 86
 Catomicina 245
 Caverne 69
 Cefalexina 221, 223, 226, 227
 - spectru 229
 Cefaloglicina 221, 223, 226
 Cefaloridina 80, 82, 86, 190, 221, 223, 226, 227, 254
 - acțiune asupra colibacilului 88
 - - - klebsielelor 114
 - - - proteului 140
 - - - stafilococului 150, 155
 - - - streptococilor 156

Cefaloridina intrarahidian 270
 - în infecții urinare 274
 - - meningite 120
 - - - pneumonii 136
 - - spectru 229
 Cefalosporine 98, 154, 185, 188, 199, 200, 218, 220, 223, 224, 259
 - , aplicare locală 266
 - - în pneumonii 136
 - - spectru 210, 228, 254
 Cefalotina 186, 190, 220, 223, 226, 227
 - în infecții urinare 274
 - - spectru 229
 Celule LE 35, 42
 Celulite 75, 86
 Ceporex, vezi Cefalexina
 Ceporin, vezi Cefaloridina
 Cetavlon 153
 Cetazol 153
 Chinina 284
 Chinolcina, vezi Oxichinoleina
 Chimioterapice 62, vezi și Antibiotice
 - antituberculoase majore 278
 - - de uz restrins 280
 - de aplicare intrarahidiană 270
 - utile în infecții urinare 269, 274
 - - numai în infecții urinare 271, 272
 Chimioterapie, vezi Antibioticoterapie
 Chlamydozoon, vezi Bedsonia
 Cianură de mercur 148
 Cicloguanil paroat 117
 Cicloserina 190
 - în infecții urinare 111, 269, 271, 272, 274
 - în tuberculoză 280
 Cistite, vezi Infecții urinare
 Clasificarea antibioticelor și chimioterapiilor 206
 Clindamicina 242, 239
 - acțiune asupra stafilococului 150, 154, 155
 - spectru 244
 Cloramfenicol 16, 79, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 107, 112, 125, 140, 143, 144, 147, 183, 185, 190, 191, 193, 252, 253, 341
 - acțiune asupra bac. Pfeiffer 106
 - - - colibacilului 88
 - - - proteului 140
 - , aplicare în ochi 268
 - - locală 266
 - hemisuccinat 252, 255, 258, 263
 - în infecții urinare 274
 - - meningite 120, 122, 123, 124

Cloramfenicol în pneumonii **135, 137**
 — palmitat **193, 252, 255, 258**
 —, spectru **210, 254**
Cloramina **60, 62, 267**
Clorhexidina **60, 62, 82, 112, 129, 267**
 — intravezical **47**
Clorochina **78, 116, 117, 284**
Cloromicetină **253**
Clortetracielina **247, 249**
 —, spectru **250**
Clotrimazol **277, 282**
Clorură de amoniu **111, 270**
Cloxacilina **187, 190, 221, 223, 225**
 — acțiune asupra stafilococului **150, 155**
CMB **17, 18, 21, 25, 26, 27, 50, 51, 96,**
97, 183, 184, 188, 292, 293, 307, 309,
313, 315, 316
CMI **16, 17, 18, 21, 25, 27, 50, 51, 88, 96,**
97, 100, 106, 114, 130, 132, 140, 150,
156, 183, 184, 188, 195, 217, 228, 230,
232, 237, 238, 244, 250, 254, 259, 263,
272, 278, 280, 292, 293, 307, 309, 310,
313, 315, 316, 341, 343, 345, 347, 349,
350
Colecistite **86**
 — tifice **88**
Colecții **75**, vezi și Abcese
Colibacil **90**
 —, antibiotice active **88**
Colibaciloză, vezi Infecții urinare
Colimicina, vezi Colistina
Colistina **82, 91, 122, 129, 185, 186, 230,**
235
 —, acțiune asupra colibacilului **88**
 —, — klebsielelor **114**
 —, — piocanicului **130**
 —, — în tub digestiv **264**
 —, aplicare locală **264**
 —, — în ochi **268**
 —, intrarahidian **270**
 —, — în infecții urinare **275, 345**
 —, — în meningite **120, 123**
 —, spectru **237**
Colistinmetansulfonat **235, 236**
 —, spectru **237**
Colite **90**
Coma malarică **117**
Concentrat leucocitar **41**
Concentrația minimă bactericidă, vezi CMB
 —, — inhibitorie, vezi CMI
Conjunctivite **91**
Controlul de laborator al antibioticoterapiei
318
Coprocultura **38**
Coree **80**
Corticosteroizi **75, 85, 99, 102, 147, 155**,
 vezi și Corticoterapie

Corticosteroizi, acțiune **64**
 —, indicații **65**
Corticoterapie, **64, 124, 126, 128, 159**, vezi
 și Corticosteroizi
 —, indicații generale **65**
Coxiella burneti **101**
Cryptococcus neoformans **118**

D

Dackin, soluția **62**
Dalein, vezi Clindamicina
Daraprim, vezi Pirimetamina
D.C.I. **22, 206, 300**
De-Me-Tetra, vezi Demetilclortetracielina
Demetilclortetracielina **193, 247, 248, 249**
 — în pneumonii **134**
 —, spectru **250**
Denumirea comercială **22, 206**
 — comună internațională, vezi D.C.I.
Dermite, vezi Erizipel și Stafilococ
Detergenți bactericizi **153**
Dezinfectante **62**, vezi și Antiseptice
 — intestinale, vezi Oxichinoleina
Diagnosticul etiologic al infecției **23**
Diaree **52**
Diarei acute **90**
Diazepam **160**
Dicloroxichinaldina, vezi Oxichinoleina
Dicloxacilina **221, 223, 225**
 —, acțiune asupra stafilococului **150, 155**
 —, spectru **228**
Difteria **92**
Dihidrostreptomicina **232**
Diplobacil Morax-Axenfeld **125**
Diplococcus pneumoniae, vezi Pneumococ
Dispepsii acute la copil **52**
Dizenteria **93**
Dosulfin **214**
Dulana, vezi Sulfametoxidiazina

E

Edem malign, vezi Antrax
Efitard **222**
Elemente eruptive **40**
Eliminator de germeni, vezi Purtător
Elkosin, vezi Sulfizomidina
Embolii **95**
Emetina **78, 284**
Empleme **75, 95**
Encefalita herpetică **96, 106, 287**
Encefalite **95**
 — virale **96**

Endocardite bacteriene 96
 — micotice 99
 — rickettsiene 99
 Endometrite, vezi Anexite
 Entamoeba dysenteriae 93
 — histolytica 78
 Enterita stafilococică 38
 Enterite, vezi Colite și Dispepsie
 — cu Candida, vezi Candidioze
 — stafilococice postantibiotice 91
 Enterococ 99
 —, antibiotice active 100
 Enterocolite 90
 Entero-Vioform, vezi Oxichinoleină
 Epizon 19
 Eritromicina 80, 82, 86, 87, 91, 99, 102,
 103, 104, 107, 110, 111, 125, 126, 139,
 142, 144, 145, 148, 186, 237, 238, 240,
 341
 —, acțiune asupra bac. Pfeiffer 106
 —, — — enterococului 100
 —, — — pneumococului 132
 —, — — stafilococului 150, 153, 155
 —, — — streptococilor 156
 —, concentrații biliare 87
 —, în infecții urinare 275
 — — meningite 120
 — — pneumonii 134, 135, 136, 137
 —, spectru 244
 Erizipel 80, 99
 Erizipeloid Rosenbach 101
 Erysipelotrix rhusiopathiae 101
 Estolat de eritromicina 239, 240
 Etambutol 164, 278
 Etapa informativă de la bolnav 30
 — — din literatură 55
 Etilsuccinat de eritromicina 240
 Etiandonida 164, 278
 Eubiotice intestinale, vezi Oxichinoleina
 Examen coprologic 38
 Examenul bolnavului 30
 Exsudate 37, 69

F

Factor R 19, 71, 94, 144, 183, 202, 208, 218,
 230, 246, 253
 False macrolide 237, 240, 259
 — —, spectru 244
 Familia aminoglicozidelor 230, 233
 — cloramfenicolului 253
 — macrolidelor 232
 — —, spectru 244, 254
 — nitrofuraniilor 258
 — oligozaharidelor 230
 — —, spectru 237

Familia penicilinelor 218
 — sulfamidelor și „rudele” lor 209, 212
 — tetraciclinelor 245
 — —, spectru 250, 254
 Familiile de antibiotice 208, 301
 — — —, spectru 210
 Fanasil, vezi Sulformetoxina
 Faringite 78
 Faringosept, vezi Guanotiazona
 Febra butonoasă 142
 — de tranșee 142
 — medicamentoasă 62, 99, 147, 197,
 223, 225, 275
 — ondulantă, vezi Bruceloza
 — pătată din munții Stincoși 142
 — Q 101, 142
 — recurentă 33, 101, 149
 — tifoidă 102, 143
 Fecale 38
 Feneticilina 221, 223, 224, 227
 —, spectru 228
 Fenilbutazona 75, 102
 Fenoxibenzamina 159
 Fintozid 164, 186
 Fistule 77
 Flagyl, vezi Metronidazol
 Flebite 102
 Flegmon 69, 75, 76, vezi și Abcese
 — perirenal 76
 Fluorocitozina 277, 282
 Flucloxacilina 222
 Forme L 104
 Formosulfatiazol 211, 213, 265
 Fosfat de oleandomicina 241
 Framicetina 230, 233, 264
 — intrarahidian 270
 Ftalilsulfatiazol 211, 213, 265
 Fucidina, vezi Acid fusidic
 Furadantin, vezi Nitrofurantoină
 Furaltadona 256, 259
 Furancin, vezi Nitrofural
 Furazolidona 162, 256, 258, 264, 266, 284
 —, spectru 259
 Furoxon, vezi Furazolidona
 Furuncul antracoid 103

G

Gangrena gazoasă 103
 Gantanol, vezi Sulfametoxazol
 Gantrisin, vezi Sulfoxazol
 Gastrite acute 103
 Gastroenterite 103
 Gentamicina 82, 97, 108, 110, 147, 157,
 186, 187, 190, 230, 234, 347
 —, acțiune asupra colibacilului 88

Gentamicina, acțiune asupra enterococului 100
 —, — klebsielelor 114
 —, — piocianicului 129, 130
 —, — proteului 140
 —, intrarahidian 270
 —, intravezical 47
 —, în infecții urinare 275
 —, — meningite 120, 122, 123, 124
 —, — pneumonii 135, 136
 —, spectru 237
 Germeni pentru aprecierea calității micro-comprimatelor 349
 — titrarea antibioticelor 348
 Glomerulonefrita acută 80, 125
 Glucoheptonat de eritromicină 240
 Gonococcia 103
 Graviditate 104
 Gripa 104, 181
 Griseofulvina 277, 282
 Grisomicina 238
 Guanidina, clorhidrat de 103
 Guanotiazona 80, 265
 Guturai 105

H

Haemophilus ducreyi 157
 — influenzae 105
 —, antibiotice active 106
 — pertussis, 165, vezi și Tuse convulsivă
 Hamicina 277, 282
 Helenin 283
 Hemisuccinat de cloramfenicol, vezi Cloramfenicol hemisuccinat
 Hemocultură 42, 76
 Hepatite 105
 Herpes 106
 — corneean 287
 Hetacilina 222
 Hexaclorofen, 62, 267
 Hexametilentetramina, vezi Metenamina
 Hibitane, vezi Clorhexidina
 Hidrazida acidului izonicotinic, vezi HIN
 HIN 67, 68, 164, 165, 186, 187, 192, 278
 Holera 106
 Homosulfamide 213, 215
 Humatin, vezi Paromomicina
 Hydergine 159

I

Idoxuridina, vezi IDU
 IDU, aplicarea în ochi 106, 166, 168, 287
 — în encefalita herpetică 96, 287

Inamycin, vezi Novobiocina
 Incizia în procesele infecțioase 59
 Indice terapeutic 25
 Infecția cărbunoasă, vezi Antrax
 — difterică 92
 Infecții acute ale căilor respiratorii 107
 — billare 86
 — cronice 77
 — locale colectate 76
 — — necollectate 75
 — oculare, vezi Conjunctivite
 — post abortum 107
 — puerperale 107
 — urinare 47, 108
 — — antibioticice utile în 269
 Interferon 61, 65, 283
 Interstopan, vezi Oxichinoleină
 Intoxicarea botulinică 103, 161
 — histaminică 161
 Investigații clinice și paraclinice 30
 — speciale de laborator 48
 Iod 77, 282
 Isuprel, vezi Izoproterenol
 Iversal, vezi Guanotiazona
 Izatintosemicarbazona, vezi Metisazona
 Izoniazid, vezi HIN
 Izoproterenol 159
 Izoxyl, vezi Tiocarlid

K

Kanamicina 86, 97, 108, 114, 139, 147, 153, 186, 190, 230, 234, 341
 —, acțiune asupra colibacilului 88
 —, — enterococului 100
 —, — klebsielelor 114
 —, — proteului 140
 —, — stafilococului 150
 —, — streptococilor 156, 157
 —, aplicare în ochi 268
 — intrarahidian 270
 — intravezical 47
 — în infecții urinare 110, 275
 — — meningite 120, 123
 — — pneumonii 135, 136
 — — tuberculoză 280
 — — tub digestiv 264
 —, spectru 237

Keflin, vezi Cefalotina
 Kelfizina, vezi Sulfametoxitipirazina
 Keratite bacteriene 91
 Kerecid, vezi IDU

Klinex, vezi Sulfametoxipiridazina
 Kitasamicina 125, 238
 Klebsiella pneumoniae 112
 — —, antibiotice active 112

L

Lactobionat de eritromicină 240
 Lambliaza 113
 Laringite obstruante 79
 Lepra 114
 Leptospiroze 114
 Leukomycin, vezi Kitasamicina
 Lichid cefalorahidian 39
 — de vărsătură 40
 — peritoneal 40
 — pleural 40
 — sinovial 40
 Limecilina 248
 Limfangite 115
 Limfogranulomatoza inghinală benignă 115
 Limforeticuloza benignă 116
 Linocin, vezi Lincomicina
 Lincomicina 68, 80, 82, 98, 125, 127, 142,
 144, 145, 186, 190, 239, 242
 —, acțiune asupra stafilococului 150,
 154, 347
 —, — streptococilor 166
 — în pneumonii 135, 136
 Lincomicine 232, 238, 239, 240
 —, spectru 244
 Listeria monocytogenes 116
 Listerioza 116
 Lizozim 61, 69
 Lizostafina 261
 Longum, vezi Sulfametoxipirazina
 Lues, vezi Sifilis

M

Macrolide 67, 76, 185, 232, 240
 —, aplicare locală 266
 —, spectru 210, 244, 254
 Macroorganism 15
 Madribon, vezi Sulfadimetoxina
 Mafenid 213, 215, 266
 Magnomicin, vezi Carbomicina
 Malaria 33, 116
 Mandelamina 269, 271, 272
 Marbadal, vezi Sulfatolamida
 Marboran, vezi Metisazona
 Marfanil, vezi Mafenid
 Măduva osoasă, examene din 41

Medicament 21
 Mediul Mueller-Hinton 294
 Megacillin 81, 222, 224
 Meningite 117
 —, antibiotice utilizate în 120, 123
 —bacteriene 118
 — —, etiologie 122
 — micotice 118
 — otogene 118
 — virale 118
 Mepacrina 285
 Metaciclina 191, 193, 247, 249
 —, spectru 250
 Metenamina 110, 111, 112, 271, 272, 276
 Meticilina 98, 108, 147, 150, 153, 154, 186,
 187, 190, 197, 199, 220, 223, 225, 227
 —, aplicare în ochi 268
 — intrarrahidian 270
 — în infecții urinare 275
 — — meningite 120, 123
 — — pneumonii 136
 —, spectru 228
 Metilenampicilina 221, 223, 225
 —, spectru 229
 Metionina 111, 271
 Metimicina 238
 Metisazona 166, 287
 Metoda difuzimetrică (antibiogramă) 294
 Metode majore de tratament 56
 Metrite 77, 124
 Metroanexite 124
 Metronidazol 78, 93, 113, 162, 285
 Mefaform, vezi Oxichinoleina
 Micerin 230, 235
 Mikamicina 239
 Mimae 104
 Minociclina 193, 247, 249
 — în pneumonii 134
 —, spectru 250
 Miyangawanella, vezi Bedsonia
 — psittaci 139
 Moldamin, vezi Benzatinpenicilina
 Monomicina 230, 235, 264
 Moraxella 125
 Morva 125
 Mutante rezistente 19, 70, 71, 84, 110, 154,
 163, 183, 185, 199, 200, 202, 260, 264,
 296, 301, 303, 304, 310, 317
 Mycobacterium tuberculosis 162
 Mycofur, vezi Nitrofuroxima
 Mycoplasma 104, 123, 137
 — hominis 182
 — pneumoniae 125
 Mycostatin, vezi Nistatina

N

Nafcilina 155, 222
 NEB 25–27, 44, 71, 97, 111, 119, 155, 183, 195, 198, 292, 293
 —, determinare 318
 —, —, practica 323
 Nebacetin 261, 265, 266
 —, aplicare în ochi 268
 Nefrite 125
 Negram, vezi Acid nalidixic
 NEI 25–27, 44, 71, 88, 97, 100, 106, 111, 114, 119, 130, 132, 140, 150, 155, 156, 183, 184, 188, 195, 198, 279, 281, 292, 293
 —, determinare 318
 —, —, metoda difuzimetrică 326
 —, —, — diluțiilor 324
 —, —, practica 323
 Neisserii 125
 Neomicina 91, 95, 230, 234, 235
 —, acțiune în tub digestiv 264
 —, aplicare în ochi 268
 —, intrarahidian 270
 —, intravezical 47, 112, 275
 —, în meningite 120
 —, spectru 237
 Neosalvarsan 149
 Neoxazol, vezi Sulfizoxazol
 Néviramón, vezi Acid nalidixic
 Niddamicina 238
 Nifurprazina, vezi Nitrofurprazina
 Nistatina 79, 85, 91, 133, 265, 277, 282
 —, aplicare locală 267
 —, —, în ochi 268
 Nisulfazol, vezi Sulfașalazina
 Nitrat de argint 60, 82, 129, 267
 —, —, instilații conjunctivale 62, 92, 268
 —, —, —, intravezical 47, 112
 Nitrofural 256, 259, 266
 Nitrofurantoina 88, 107, 111, 112, 130, 256, 258, 271, 275, 345
 —, spectru 259
 Nitrofuroxima 256, 259, 266, 284
 Nitrofurprazina 256, 259, 266
 Nivaquin, vezi Clorochina
 Nivel de antibiotic 23
 —, —, —, relații cu sensibilitatea germenului 25
 —, —, eficiență bactericidă, vezi NEB
 —, —, —, inhibitorie, vezi NEI
 Nizotin, vezi Etionamida
 Noma 82, 126

Novoblocina 87, 147, 186, 190, 197, 200, 237, 243, 245, 247
 —, acțiune asupra stafilococului 150, 153, 154
 —, concentrații biliare 87
 —, în infecții urinare 275
 —, spectru 244
 Nursing 57

O

Oftalmia gonococică, profilaxie 62
 Oleandomicina 153, 187, 238, 239, 241, 247
 —, concentrații biliare 87
 —, spectru 244
 Oletetrin 187
 Oligozaharide 67, 76, 102, 186, 190, 230, 233, 259
 —, aplicare locală 266
 —, în infecții urinare 110
 —, spectru 210, 237, 254
 Oreion 126
 Orisul, vezi Sulfafenazina
 Ornitoză 126, 137
 Ostcomielite 126
 Ostreogricina 239
 Otite 86, 127
 Otomastoidite 127
 Oxacilina 82, 86, 91, 98, 108, 147, 150, 153, 154, 155, 190, 221, 223, 225, 227, 343
 —, intrarahidian 270
 —, în infecții urinare 275
 —, —, meningite 120, 123
 —, —, pneumonii 136
 —, spectru 228
 Oxichinoleina, derivați de 78, 85, 91, 92, 94, 95, 182, 185
 Oxitetraciclină 247, 249
 —, spectru 250

P

Palmitat de cloramfenicol, vezi Cloramfenicol palmitat
 Paludrin, vezi Proguanil
 Paniculite 75
 Pararickettsia, vezi Bedsonia
 Paraxin 255
 Paramomicina 78, 91, 230, 233, 264
 —, spectru 237
 Parotidita epidemică 126
 Particularitățile unor terapii antiinfecțioase 67
 PAS 164, 186, 192, 278

Pasteurella pestis 128
 — tularensis 165
 Patologia infecțioasă actuală 11
 Pelviperitonite 77, 127
 Penicilinaze 19, 154, 220, 227, 297
 —, terapie cu 53
 Penicilinaza 219, 223
 Penicilina 16, 76, 77, 79, 80, 82, 86, 87, 92, 99, 101, 102, 103, 104, 106, 115, 116, 118, 126, 127, 139, 142, 144, 145, 149, 160, 161, 181, 190, 191, 192, 259
 — acțiune asupra enterococului 100
 — — — pneumococului 132
 — — — proteului 140
 — „antihistaminică” 222, 224
 — depozit, vezi Benzatinpenicilina
 — G 80, 81, 83, 97, 108, 147, 148, 153, 154, 186, 187, 199, 217, 218, 223, 224, 227, 343
 — —, acțiune asupra colibacilului 88
 — — — stafilococului 150
 — — — streptococilor 156
 — —, aplicare locală în ochi 268
 — —, concentrații biliare 87
 — — intrarahidian 270
 — — în infecții urinare 138
 — — — meningite 120, 122, 123, 124
 — — — pneumonii 134, 136
 — —, spectru 228
 — V 80, 81, 97, 108, 142, 154, 221, 223, 224, 227
 — —, spectru 228
 Peniciline 110, 185, 186, 188, 189, 200, 218, 220, 223, 224, 259
 —, aplicare locală 266
 —, spectru 210, 228, 254
 Peniciloilpolizina 53, 227
 Pericardite 128
 Perimetrite 77
 Peritonite 127
 Pertussis, vezi Tuse convulsivă
 Pesta 128
 Picătură groasă de singe 42, 116
 Piele, produse patologice din 40
 Pielonefrite, vezi Infecții urinare
 Piocianic 129
 Pikromicina 238
 Pimaricina 282, 283
 Piraldin, vezi Pirazinamida
 Pirazinamida 280
 Pirimetamina 117, 161, 286
 Pirolidinmetiltetraciclina, vezi Rolitetra-ciclina
 Pladmin, vezi Proguanil
 Plasmidă 19
 Plasmochin, vezi Primachina

Plasmodium 116
 Pleurezii 129
 Plurisulfan 214
 Pneumobacil Friedländer, vezi K. pneumoniae
 Pneumococ 129
 —, antibiotice active 132
 Pneumonia atipică primară 125, 132
 — mixtă 132
 Pneumonii 130
 —, antibiotice utilizate în 134
 — micotice 133
 Polianetolsulfonat de sodiu 43
 Polimixina 88, 91, 114, 129, 130, 185, 186, 190, 230, 231
 —, acțiune în tubul digestiv 264
 —, aplicare în ochi 268
 — intrarahidian 123, 270
 — în infecții urinare 275
 — — meningite 120, 123
 — — pneumonii 136
 Polimixine 233, 235
 —, spectru 237
 Polimixinmetansulfonat 235
 Primachina 117, 285
 Pristinamicina 16, 80, 98, 104, 126, 150, 154, 185, 193, 232, 238, 243, 347
 — în pneumonii 135, 136
 —, spectru 244
 Probencid 97, 222
 Procainpenicilina 81, 142, 224
 Produse patologice 37
 — —, recoltare 34
 Profilaxia 138
 — cu antibiotice 64
 — difteriei 80
 — gripei 105
 — oftalmiei gonococice 92, 263
 — suprainfecțiilor streptococice 81
 — tuberculozei 165
 — variolei 166
 Proguanil 285
 Propicilina 221, 223, 224, 227, 228
 Propionilester de eritromicină, 239, 240
 Proteus 138
 —, antibiotice active 140
 Protocid 214
 Pseudomonas aeruginosa, vezi Piocianic
 Psittacoză 139
 Pulpite acute 86
 Puncție-biopsie 45
 — exploratoare 58
 Puroi 40, 77
 Purtători de bacil difteric 80
 — — bacil tific 88, 102
 — — germeni 139
 — — salmonele 144

Streptococci 155**Streptococcus faecalis**, vezi Enterococci**Streptogramina 239****Streptomicina 16, 84, 85, 91, 95, 97, 101, 103, 104, 108, 118, 125, 128, 139, 165, 181, 183, 186, 187, 189, 190, 191, 197, 230, 233, 237, 343**

—, acțiune asupra enterococului 100

—, — — klebsielelor 114

—, — — streptococilor 156

—, — in tub digestiv 164

—, aplicare in ochi 268

— intrarahidian 270

— in infecții urinare 276

— meningite 120, 123

— pneumonii 135—137

— tuberculoză 164, 278

— pantotenat 232

Streptonivicina 245**Substanțe antifungice**, vezi Antifungice

— antimicrobiene 61

— antiparazitar (protozoare) 284, 287

— antituberculoase, vezi Antibiotice anti-tuberculoase

— antivirale, vezi Antivirale

Suc gastric 45**Sulfacetamida 211, 213, 214**

—, aplicare locală in ochi 92, 268

Sulfadiazina 85, 94, 161, 211, 213, 214**Sulfadimetoxina 211, 213, 214****Sulfadimetoxipirazina**, vezi Sulformetoxina**Sulfafenazina 211, 213, 214****Sulfalen**, vezi Sulfametoxypirazina**Sulfamerazina 213, 214****Sulfametina 77, 110, 120, 124, 135, 161, 191, 211, 213, 214, 269, 276****Sulfametoaxazol 211, 213, 214, 217**, vezi și Septrin**Sulfametoxydiazina**, vezi Sulfametina**Sulfametoxypirazina 213, 214****Sulfametoxypiridazina 213, 214****Sulfamide 79, 80, 83, 85, 92, 94, 95, 99, 103, 107, 111, 116, 125, 126, 128, 138, 139, 161, 181, 185, 186, 189, 199, 209, 254, 286**

—, caractere 212, 213

—, concentrații biliare 87

— de aplicare locală 266

— insolubile 91

— intrarahidian 270

— in meningite 123

— spectru 210, 217, 254

Sulfanillamida 213**Sulfasalazina 211, 213, 214, 265****Sulfatiazol 94, 214**

—, aplicare locală in ochi 92

Sulfatiazol in meningite 120

—, spectru 217

Sulfatiuree 211, 213, 214**Sulfatolamida 214, 215, 266****Sulfizomidina 213, 214****Sulfizoxazol 88, 130, 211, 213, 214, 269, 345**

— in infecții urinare 276

— — pneumonii 135, 136

Sulfometilpolimixine 236, 264**Sulfone 114, 192, 213****Sulformetoxina 114, 117, 120, 124, 135, 192, 213****Supronal 214, 215****S****Şancru moale 157****Şoc septic endotoxic gramnegativ 158**

— — gram pozitiv 159

T**TAO 155, 239, 241****Tehnica Stoker (antibiogramă) 298, 308****Tehnici speciale de laborator necesare antibioticoterapiei 291****Terapie antimicrobiană 12****Terizidona 111, 271, 272, 276****Teste de provocare (alergie) 53****Testul catalazelor 47**

— tetrazolului 47

Tetanos 160**Tetracicline 78, 80, 94, 101, 103, 106, 107, 115, 116, 118, 125, 130, 132, 140, 143, 148, 165, 181, 186, 191, 243—253, 343**

—, acțiune asupra bac. Pfeifer 106

—, — — piocianicului 130

—, — — pneumococului 132

—, — — proteului 140

—, concentrații in bilă 87

— in infecții urinare 276

— — meningite 120

— — pneumonii 134, 135

Tetracicline 67, 68, 82, 85, 86, 87, 92, 99, 102, 104, 110, 111, 126, 128, 139, 144, 149, 161, 185, 190, 243—253

—, aplicare locală 266

—, — in ochi 268

—, familia 245, 249

— in infecții locale 76

— — pneumonii 136, 137

—, spectru 210, 250, 254

—, structura chimică 247

Tetracyclinmetillizina 247, 248

Tetralysal, vezi Tetraciclinmetillizina
 Thiophenicol 253
 Tibutol, vezi Etambutol
 Tifos exantematic 142
 — murin 142
 Tiloxina 238
 Timp de înjunătărire 23, 191
 Tiocarlid 280
 Tirotricine 95
 Toxicoze 93
 Toxiinfeții alimentare 103, 160
 Toxoplasmoza 161
 Trahom 92, 161
 Tratament antimicrobian 61
 —, metode majore 56
 Tratamente adjuvante 64
 — clasice în infecții 72
 Tratamentul funcțiilor organice deficitare 57
 — infecțiilor, generalități 13
 Trecator, vezi Etiomamida
 Triacetiloandomicina, vezi TAO
 Tricomicina 282, 283
 Trihomoniază 162
 Trimetoprim 95, 190, 213, 215, vezi și Septrin
 —, spectru 217, 254
 Tromboembolii 95
 Trusa antișoc 53
 — de uz curent 301, 341, 343
 — pentru infecții urinare 302, 345
 — — — stafilococice 301, 347
 Tsutsugamushi 142
 Tubaj duodenal 37
 Tuberculostatice 137, vezi și Antibiotice antituberculoase
 Tuberozoa 137, 162
 Tularemia 165
 Tusea convulsivă 165

T

Tesuturi recoltate prin biopsie 45

U

Ulcer corneean 91
 Ulei de chaulmoogra 114
 Urina 46
 Urocultura 46, 109
 —, recoltare 112
 Urotropin, vezi Metenamina
 Urovalidin 271, 272, 276, vezi și Terizidon

V

Vaccina 166
 Vaccinare antiscarlatinoasă 145
 — BCG 162
 Vallum, vezi Diazepam
 Vancomicina 98, 150, 153, 154, 261, 262
 —, spectru 263
 Varicela 166
 Variola 166
 Variotina 282, 283
 Vibramycin, vezi Doxicicilina
 Viomicina 280

Y

Yersinia pestis, vezi P. pestis

Z

Zona 166

ERATA

<u>Pagina:</u>	<u>Rîndul:</u>	<u>În loc de:</u>	<u>Se va citi:</u>
211	21 de jos	sulfametoxazol (Nr. 7) — 2-6. Permeabilitatea barierei hematoencefalice	sulfacetamidă, sulfatiuree, sulfafenazină, sulfizoxazol, sulfametoxazol,
211	4 de jos	sulfacetamidă, sulfatiuree, sulfafenazină, sulfizoxazol, sulfametoxazol,	sulfafenazină (nr. 5) — 0,1; sulfatiazol (nr. 4) — 1-3; sulfacetamida
211	2 de jos	sulfafenazină (nr. 5) — 0,1; sulfatiazol (nr. 4) — 1-3; sulfacetamida	sulfametoxazol (nr. 7) — 2-6. Permeabilitatea barierelor hematoencefalice